

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921-1922.

N° 155

RECHERCHES - EXPÉRIMENTALES
SUR L'ÉLIMINATION INTESTINALE
DES MÉDICAMENTS

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 Juillet 1922

PAR

Henri BLANC

LAURÉAT DE LA FACULTÉ

Né à Angoulême (Charente), le 10 Novembre 1898

Examineurs de la Thèse	{	MM. ARNOZAN, professeur	Président.
		LE DANTEC, professeur	Juges.
		CARLES, agrégé	
		MAURIAC, agrégé	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

BORDEAUX
Imprimerie Victor CABBETTE
91, Cours de la Marne, 91

1922



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1921-1922.

N° 155

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES
SUR L'ÉLIMINATION INTestinALE
DES MÉDICAMENTS

(TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE)

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le Vendredi 21 Juillet 1922

PAR

Henri BLANC

LAURÉAT DE LA FACULTÉ

Né à Angoulême (Charente), le 10 Novembre 1898



Examineurs de la Thèse	{	MM. ARNOZAN, professeur	Président.
		LE DANTEC, professeur	Juges.
		CARLES, agrégé	
		MAURIAC, agrégé	

Le candidat répondra aux questions qui lui seront faites sur les diverses parties de l'Enseignement médical.

BORDEAUX
Imprimerie Victor CAMBETTE
91, Cours de la Marne, 91

1922

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

M. SIGALAS. Doyen.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANELONGUE, BADAL, JOLYET, PITRES, GUILLAUD.

PROFESSEURS

MM.			MM.
Clinique interne.....	ARNOZAN.	Médecine expérimentale...	FERRE.
Clinique externe.....	CASSAËT.	Clinique ophtalmologique...	LAGRANGE.
Pathologie et thérapeuti-	CHAVANNAZ.	Clinique chirurgicale infan-	DENUCÉ.
que générales.....	VILLAR.	tile et orthopédie.....	BEGOUIN.
Clinique d'accouchements	CRUCHET.	Clinique gynécologique....	MOUSSOUS.
Anatomie Pathologique et	RIVIERE.	Clinique médicale des ma-	DENIGES.
microscopie clinique....	SABRAZÈS.	ladies des enfants.....	SIGALAS.
Anatomie.....	PICQUE.	Chimie biologique et mé-	LE DANTEC.
Anatomie générale et his-	G. DUBREUIL.	dicale.....	W. DUBREUILH.
tiologie.....	PACHON.	Physique pharmaceutique.	POUSSON.
Physiologie.....	AUCHE.	Médecine coloniale et clinique des	ABADIE.
Hygiène.....	VERGER.	maladies exotiques.....	MOURE.
Médecine légale et déon-	BERGONIÉ.	Clinique des maladies cuta-	BARTHE.
tologie.....	CHELLE.	nées et syphilitiques....	
Physique biologique et clinique d'élec-	BEILLE.	Clinique des maladies des	
tricité médicale.....	DUPOUY.	voies urinaires.....	
Chimie.....	MANDOUL.	Clinique des maladies nerve-	
Botanique et matière médicale.....		uses et mentales.....	
Pharmacie.....		Clinique d'Oto-rhino-laryn-	
Zoologie et parasitologie.....		gologie.....	
		Toxicologie et hygiène	
		appliquée.....	

MM. PRINCETEAU, GUYOT, LABAT.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			MM.
Anatomie et embryologie.....	N....	Médecine générale.....	LEURET.
Histologie.....	N....		DUPERIE.
Physiologie.....	LACOSTE (chargé).		CREYX.
Anatomie pathologique....	DELAUNAY.	Maladies mentales.....	MICHELEAU.
Parasitologie et Sciences	MURATET.	Médecine légale.....	PERRENS.
naturelles.....	R. SIGALAS (chargé)		LANDE.
Physique biologique et mé-	N....	Chirurgie générale.....	ROCHER.
dicale.....	RÉCHOU.		DUVERGEY.
Chimie biologique et médi-	N....		PAPIN.
cale.....	PETGES.	Obstétrique.....	PERY.
Médecine générale.....	CARLES (J.).	Ophtalmologie.....	FAUGERE.
	MAURIAC.	Pharmacie.....	TEULIERES.
			N....

CHARGÉS DE COURS

Cours de Clinique dentaire.....	MM. CAVALIÉ.
Cours complémentaire de Thérapeutique et Pharmacologie.....	CARLES.
Cours complémentaire de Médecine opératoire.....	VENOT.
Cours complémentaire d'Accouchements.....	PÉRY.
Cours complémentaire d'Ophtalmologie.....	CABANNES.
Cours complémentaire de Puériculture.....	ANDERODIAS.
Cours complémentaire de Climatologie et Hydrologie médicale.....	SELLIER.
Cours complémentaire de Démonstrations et Préparations pharmaceut.	LABAT.
Cours complémentaire de Chimie.....	RANGIER.
Cours complémentaire de Vénérologie.....	MAURIAC.
Cours complémentaire de Pathologie interne.....	GUYOT.
Cours complémentaire de Pathologie externe.....	
Cours complémentaire d'Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés	ROCHER.
du travail, les mutilés de guerre et les infirmes.....	GOURDON.
Cours complémentaire annexe. — Prothèse et rééducation profession ^{ne}	

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MA GRAND'MÈRE

A LA MÉMOIRE DE MA MARRAINE

A MON PÈRE, A MA MÈRE

A MON FRÈRE ROGER

PHARMACIEN DE 1^{re} CLASSE

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS

A LA MÉMOIRE DE MON AMI LOUIS MERCIER

SOUS-LIEUTENANT AU 6^e RÉGIMENT D'INFANTERIE

MORT POUR LA FRANCE

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX :

MM. LES PROFESSEURS LAGRANGE, LE DANTEC, MOURE, PITRES,
MOUSSOUS, RIVIÈRE, SABRAZÈS, VERGER.

MM. LES PROFESSEURS AGRÉGÉS CAVALIÉ, ROCHER.

MM. LES DOCTEURS COIQUAUD, DUMUR (*in memoriam*).

A MONSIEUR LE DOCTEUR CASSAËT

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Vous nous avez inculqué, mon cher Maître, au début de nos études médicales les premières notions de clinique propédeutique et vous nous avez appris à résoudre avec méthode le problème que constitue le malade. Depuis nous n'avons cessé d'admirer votre enseignement magistral et votre maîtrise de clinicien. Vous nous avez toujours marqué votre sympathie, nous vous en remercions bien sincèrement et vous prions d'agréer nos respectueux hommages.

A MONSIEUR LE DOCTEUR F. VILLAR

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

CHIRURGIEN DE L'HÔPITAL SAINT-ANDRÉ

MEMBRE CORRESPONDANT DE LA SOCIÉTÉ DE CHIRURGIE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Laissez-nous vous dire, mon cher Maître, combien nous admirons votre talent et combien nous apprécions votre bonté. C'est à vous que nous devons le meilleur de nos connaissances chirurgicales, et nous garderons toujours la marque de votre enseignement si lumineux. Vous nous avez toujours témoigné une sollicitude à laquelle nous fûmes sensible et nous vous prions de croire à notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. CARLES

CHARGÉ DU COURS DE THÉRAPEUTIQUE ET DE PHARMACOLOGIE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Vous nous avez, cher Maître, inspiré ce travail inaugural et en toutes occasions, témoigné une bienveillance dont nous vous sommes infiniment reconnaissant. Vous nous avez admis dans votre laboratoire mettant à notre disposition tous les moyens de travail nécessaires, et vos conseils éclairés ne nous firent jamais défaut. Le temps que nous avons passé auprès de vous, tant à la Faculté que dans votre service hospitalier restera parmi nos meilleurs souvenirs. Veuillez trouver ici l'expression de nos plus sincères remerciements et de notre profond attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CREYX

MÉDECIN DES HÔPITAUX

DÉCORÉ DE LA DE CROIX GUERRE

Vous n'avez pas été seulement pour nous un Maître écouté, et admiré tant pour sa science médicale que pour sa vaste érudition et sa haute culture. Nous avons souvent mis à contribution votre obligeance et nous avons toujours trouvé auprès de vous une cordialité que nous ne pourrions oublier. Daignez accepter l'hommage de nos sentiments reconnaissants.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR X. ARNOZAN

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE BORDEAUX

OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Nous vous devons beaucoup, mon cher Maître, dans notre formation médicale. Au chevet du malade, en suivant vos leçons cliniques si pleines d'intérêt, nous avons appris non seulement la science, mais encore l'art. Vous nous avez montré que si le médecin « guérit quelquefois, et soulage souvent, il doit consoler toujours ». Nous vous apportons notre témoignage d'admiration et nous vous remercions bien vivement du grand honneur que vous nous faites en président notre thèse.

AVANT-PROPOS

« La Science est une œuvre collective ».
(BERTHELOT).

« Tout est dit et l'on vient trop tard depuis plus de 7000 ans qu'il y a des hommes et qui pensent ». Nous n'irons pas donner un démenti à LA BRUYÈRE, encore que si tout est dit tout n'est point démontré, et nous ne prétendons nullement en présentant cette thèse, faire don à la science d'un travail à la fois nouveau et durable. Si le savant, comme disait MAGENDIE, « n'est qu'un chiffonnier qui se promène dans le domaine de la science, une hotte au dos, un crochet à la main et qui ramasse ce qu'il trouve », que peut alors celui qui n'est pas même un savant et qui a encore tout ou presque tout à apprendre ? Il ne saurait avoir la prétention de faire des découvertes sensationnelles, ni l'ambition de renverser aucune loi existante. Comme le disait récemment, le Professeur LE CHATELIER, « c'est une erreur funeste de poursuivre systématiquement la réalisation de découvertes sensationnelles. On fait des découvertes quand on peut et non quand on veut ». D'autre part, ainsi que le fait remarquer Claude BERNARD, si on veut rechercher la perfection et si on attend pour écrire, la solution complète de tous les problèmes, on risque fort de ne jamais écrire. Aussi croyons-nous qu'il appartient à l'étudiant, arrivé au terme de ses études médicales, de rechercher les faits épars dans le domaine de la science, touchant une question, de les rassembler, de les classer, de les critiquer au besoin et de tâcher d'y ajouter le plus possible de faits nouveaux, fruit d'un labeur personnel. Voilà comment nous concevons une thèse et nous avons dirigé toutes nos recherches dans le but

de confirmer et d'étendre les travaux de nos devanciers. C'est en effet avec le temps et par le concours d'un grand nombre d'efforts réunis que peut se fonder la médecine scientifique. Apporter non pas une pierre à l'édifice, mais un grain de sable qui entrera dans la constitution du ciment qui scelle les blocs entre eux, ouvrir des perspectives nouvelles et donner à ceux qui viendront ensuite la possibilité de continuer l'œuvre en apportant au problème de nouvelles données, éclaircir une question confuse, aiguiller d'autres recherches, tel a été notre but en faisant ce travail de thérapeutique et de physiologie expérimentales. Aussi bien, signaler un détail en apparence insignifiant, c'est quelquefois permettre à un autre de découvrir un fait d'une importance capitale : en se contentant d'ajouter quelques maillons à une chaîne déjà solide, on est assuré de faire un travail profitable. Nous n'avons que le faible mérite d'avoir travaillé personnellement à apporter quelques faits nouveaux, qui s'ajoutant à ceux déjà connus, pourront peut-être servir un jour à dégager des lois.

Qu'il nous soit permis au début de ce travail de rendre hommage aux Maîtres qui nous ont formé. Fier de l'enseignement que nous avons reçu d'eux, nous saurons mettre à profit leurs conseils et leurs leçons et nous voulons leur exprimer ici toute notre reconnaissance.

Nos remerciements vont aussi à M. le Docteur François LEURET, ex-interne médaille d'or des Hôpitaux, Chef de Clinique médicale adjoint à la Faculté, qui fut pour nous le plus précieux des collaborateurs, qui partagea nos espoirs et nos déceptions, et nous fit paraître trop courtes les heures de travail passées ensemble.

Notre ami André LESTAGE, pharmacien et préparateur à la Faculté, mit à notre disposition sa haute compétence pour toutes les recherches chimiques quantitatives que nous eûmes à effectuer. Qu'il soit assuré de notre profonde gratitude.

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

SUR

L'ÉLIMINATION INTÉSTINALE

des Médicaments

(Travail du Laboratoire de Thérapeutique de la Faculté de Médecine)

INTRODUCTION

*« La vérité n'est jamais complète ;
elle est toujours relative et la recherche
n'est jamais finie... »*

(CLAUDE BERNARD)

Si la question de l'élimination intestinale des médicaments n'est pas entièrement neuve, du moins croyons-nous savoir qu'il n'a jamais été fait de travail d'ensemble touchant cette question, et surtout un travail qui s'appuyât sur des bases solides, nous voulons dire sur des vérités d'expérience.

Pour réaliser ce travail, en effet, nous avons cru devoir nous adresser à la méthode expérimentale, destinée à livrer à notre raisonnement des phénomènes constatés pour les interpréter ensuite.

D'ailleurs, la méthode expérimentale, comme l'a dit

justement Claude Bernard, n'est en réalité qu'un raisonnement ordinaire dans lequel nous introduisons comme termes les faits ou les phénomènes naturels que nous voulons élucider par l'expérience. La difficulté n'est pas dans le raisonnement, mais elle réside tout entière dans la question de savoir si les faits sur lesquels et avec lesquels on raisonne sont exacts, et exempts de causes d'erreurs d'observation, sans quoi l'on ne peut arriver qu'à des conclusions erronées.

Il faut donc *bien* expérimenter et obtenir des faits dans des circonstances exactement déterminées, afin qu'ils soient toujours les mêmes entre les mains des divers expérimentateurs.

L'expérimentation est indispensable pour connaître les phénomènes de la vie ; l'observation ne saurait suffire. Aussi bien, en réalité, l'observation et l'expérimentation ne se distinguent pas ; elles se succèdent : l'observation commence et l'expérimentation pousse plus loin l'étude des phénomènes « jusqu'à la connaissance de ses causes immédiates et de son déterminisme », selon l'expression de Claude Bernard. « L'observateur écoute la nature, disait Cuvier, l'expérimentateur l'interroge. »

Qu'ils soient les résultats de l'observation ou de l'expérience, les faits une fois amassés n'importe par quelle méthode, doivent être interprétés : ils doivent subir, de la part de notre esprit, une élaboration qui nous conduit, par induction ou par déduction, aux formules générales, but ultérieur de nos recherches.

Encore convient-il de se méfier, nous en aurons plus loin la preuve, des déductions trop rapides ou qui manquent de points d'appui solides. Comme le fait encore remarquer Claude Bernard, il arrive souvent qu'un expérimentateur qui ne veut pas laisser des lacunes dans son travail, s'efforce, pour être complet, de les combler avant de livrer au public le fruit de ses recherches. Mais comme les résultats très lents de l'expérimentation ne peuvent pas

faire tous les frais de ce remplissage, il se trouve conduit insensiblement et sans s'en douter à avoir recours à des déductions purement hypothétiques qui peuvent donner à son travail un aspect d'ensemble, mais qui font perdre de vue les faits et altèrent plus ou moins la légitimité des conclusions qu'on en tire.

Donc, le fait expérimental, tout est là, cela seul reste. Un fait d'expérience constaté il y a des centaines d'années est encore vrai : les exemples abondent. Que reste-t-il par contre d'une théorie, d'une vue de l'esprit ne reposant pas sur des faits et qui aurait le même âge ? Comme l'a dit très justement quelque part H. Poincaré, « les théories naissent un jour, le lendemain elles sont à la mode, le surlendemain elles sont classiques, le troisième jour elles sont surannées, et le quatrième elles sont oubliées. »

Voilà ce qui n'arrive pas au fait expérimental. Aussi on comprend avec quelle ardeur et avec quel enthousiasme les Magendie et les Claude Bernard défendaient leurs vérités expérimentales. On rapporte que Magendie montrant une expérience à Tiedemann et comme celui-ci lui objectait : « Et la loi de Bichat ? » — « Je n'ai pas à me préoccuper de cette loi, répondit Magendie, c'est elle qui a tort si mon expérience la contredit. »

Mais nous dira-t-on, vous parlez science et nous parlons médecine... Les rapports sont-ils donc si éloignés ? Il est entendu que la clinique doit nécessairement constituer la base de la médecine ; l'objet des études médicales est le malade et c'est la clinique qui lui en donne la connaissance. Mais comment comprendre ce que nous avons observé si la physiologie n'intervient pas ensuite comme une science explicative ? Ce sont des vérités universellement admises et nous n'en sommes plus au temps où L. Rivière (de Montpellier), contemporain d'Harvey, allait jusqu'à prétendre que la découverte de la circulation du sang n'était qu'une simple curiosité d'histoire naturelle, et ne pourrait rendre aucun service à la médecine pratique.

Notre modeste travail se rattache donc à la clinique directement, si éloigné qu'il puisse en paraître tout d'abord. Aussi bien nous verrons plus loin que la clinique elle-même sait apporter des témoignages aussi probants que des faits expérimentaux, et comment par exemple, des faits cliniques ont démontré l'élimination intestinale du mercure avant qu'on ait pu la constater expérimentalement.

Au cours de nos expériences, nous dirons ce que nous avons vu et ce que nous n'avons pas vu, nous relaterons les faits négatifs comme les faits positifs, car la vérité scientifique est aussi bien dans la négation que dans l'affirmation d'un fait.

Enfin, nous ne nous sommes nullement occupé des opinions émises par les auteurs, nous voulons dire que nous n'avons pas cru devoir nous soumettre à leur autorité. « La science commet un suicide quand elle adopte un credo », a dit Huxley, et le P^r Roger lui-même a écrit quelque part : « En matière scientifique, la foi est un non-sens; le scepticisme est seul capable d'ouvrir la porte au progrès ». Quelque soient l'éclat et la majesté de certaines formules, nous ne devons jamais nous en laisser imposer *et jurare in verba magistri*. Le doute philosophique et la libre critique sont les fondements de toute science. Comme l'a dit très justement Aristote : « Celui qui veut s'instruire, doit savoir douter. » « Conservons donc l'indépendance de notre jugement, quelles que soient la splendeur des théories et la puissance de ceux qui les énoncent. Le plus jeune des étudiants a le droit, bien plus, le devoir de demander compte de ses opinions scientifiques au plus respecté des maîtres et de n'accepter que les idées qui lui sont démontrées. » (1).

Aussi n'avons-nous pas craint, fort de faits expérimentaux irréfutables, de contester certaines affirmations

(1) P^r Marcel LABBÉ. — Leçon d'ouverture de la chaire de Pathologie générale de la Faculté de Médecine de Paris, 15 novembre 1920 (loc. cit.).

et de critiquer certaines méthodes. Cela ne veut pas dire, bien sûr, que notre travail est sans défauts, et il est probable que d'autres viendront après nous qui nous critiqueront à leur tour !

Nous avons adopté, dans l'exposé qui va suivre, le plan suivant :

Dans un premier chapitre, nous étudierons l'élimination intestinale des médicaments d'une façon générale : Nous exposerons d'abord quelques faits cliniques montrant la réalité de l'élimination médicamenteuse au niveau de l'intestin ; nous analyserons ensuite les travaux antérieurs et nous en ferons la critique ; nous dirons enfin quelques mots du mécanisme de cette élimination.

Dans un second chapitre, nous exposerons en détail nos recherches personnelles.

Dans un troisième chapitre, nous étudierons la fonction de suppléance de l'intestin dans l'élimination, lorsque le rein ne joue plus son rôle.

Enfin, un dernier chapitre contiendra les conclusions générales de notre travail.

CHAPITRE I

L'élimination intestinale.

*« Sapiens nihil affirmat quod
non probet... »*

Après un séjour dans l'économie qui peut varier de quelques minutes à plusieurs années, mais qui d'ordinaire ne dépasse pas quelques heures ou quelques jours, les substances étrangères à l'organisme s'éliminent par diverses voies.

L'élimination des médicaments qui sont des substances étrangères à l'organisme peut être considérée comme un moyen de défense de celui-ci. Les voies d'élimination sont très nombreuses. Richaud estime que « tous les organes d'excrétion ou de sécrétion sont des voies naturelles d'élimination pour les médicaments. » A vrai dire la rigueur de cette formule nous paraît excessive : c'est ainsi que nous avons constaté expérimentalement que le pancréas, par exemple, ne joue pas toujours le rôle d'organe éliminateur vis-à-vis des médicaments introduits dans l'organisme.

Les auteurs (Arnozan et Carles, Manquat, Pouchet, Richaud, etc...) admettent que les principales voies d'élimination sont les reins, les poumons, la peau, les glandes salivaires, lacrymales et mammaires, le foie, le pancréas, et les muqueuses, en particulier celles du tube digestif (estomac, intestin).

Seule, l'élimination par le tube digestif et en particulier par l'intestin nous intéresse. « On doit considérer le tube digestif, écrit Richaud, comme un appareil éliminateur des plus actifs, et il est fort curieux de reconnaître cette propriété à un appareil qui apparaît au premier abord comme l'organe d'absorption par excellence. » Nous savons en effet que dans l'intestin particulièrement l'absorption se fait avec une grande rapidité (dimensions considérables, caractères particuliers de son épithélium, abondance des vaisseaux sanguins et lymphatiques dans ses parois). Le pouvoir absorbant de la muqueuse du gros intestin est encore considérable (plis nombreux de la muqueuse remplaçant les villosités).

« Par le tube digestif, donc, s'éliminent un grand nombre de substances médicamenteuses, particulièrement les sels métalliques proprement dits et les métaux alcalino-terreux. »

Ainsi, les auteurs acceptent comme démontrée d'une façon générale l'élimination intestinale et même pancréatique des médicaments. Voyons un peu sur la foi de quoi ils affirment la réalité de ce fait, et nous verrons ensuite ce qu'il faut penser de la valeur de ces affirmations.

Et d'abord, recherchons les preuves de l'élimination intestinale par les moyens que nous offre la clinique, c'est-à-dire en étudiant les observations recueillies qui nous paraissent les plus intéressantes.

En dehors de l'expérimentation, en effet, dans les processus généraux, l'intestin, comme le font remarquer Ribadeau-Dumas et Harvier, doit être considéré comme une voie importante d'élimination des corps toxiques ou microbiens qui encombrant la circulation.

Dupuytren avait constaté depuis longtemps les ulcérations duodénales qui se produisent chez les brûlés. Plusieurs auteurs (Forgue en particulier) (1) admettent que ces ulcéra-

(1) FORGUE. — Précis de Path. externe, 5^e édition, t. I, p. 245.

tions résultent d'infarctus, provenant eux-mêmes de thromboses dues aux altérations du sang : sur le point privé de circulation le suc gastrique exercerait son action destructive : de là ces ulcérations gastro-intestinales. D'autres admettent, au contraire, ce qui semble légitime, qu'elles résultent probablement de l'élimination des produits toxiques qui se sont développés au niveau même du foyer de la brûlure (Focacci).

Nous savons également que les infections locales (arthrites suppurées, ostéomyélites, infection urinaire, étranglement herniaire, néphrites et pyélonéphrites, gangrène pulmonaire, pleurésies purulentes, angines, phlegmons) se compliquent souvent d'exulcérations intestinales.

Dans les affections générales ou septicémies (septicémies post-opératoires, pyémies, infection puerpérale, variole), il est probable que l'intestin sert comme d'autres organes, de voie d'élimination aux micro-organismes et ainsi s'expliquent les foyers hémorragiques et les érosions que l'on peut constater sur la muqueuse. De même, dans la fièvre typhoïde, résultat immédiat d'une infection sanguine par le bacille d'Eberth, les lésions intestinales ne seraient pas le point de départ de celle-ci, comme on l'a cru longtemps ; elles en seraient au contraire l'aboutissant. Elles auraient la valeur de simples localisations métastatiques de la septicémie éberthienne (1). Ces faits semblent témoigner d'une contamination directe de l'intestin par la voie sanguine au cours des septicémies et du rôle éliminateur de la muqueuse intestinale vis-à-vis des agents figurés.

D'ailleurs, des constatations expérimentales de même ordre ont été faites avec les microbes les plus divers. Charriu avait observé que l'inoculation du pyocanique dans les veines est suivie de l'apparition d'ecchymoses et d'ulcérations intestinales, alors que le virus déposé dans les voies

(1) Cf. J. CARLES. — Les bacillémies. (*Journal de Méd. de Bordeaux*, 1^{er} août 1913.)

LEMIERRE et ABRAMI. — Fièvre typhoïde et infections descendantes des voies biliaires. (*Presse Médicale*, 30 octobre 1907.)

digestives n'a aucune action sur la muqueuse. Foa et Uffreduzzi ont vu survenir chez le lapin, à la suite d'une septicémie pneumococcique, une diarrhée profuse, et ils ont constaté la présence de diplocoques dans les parois intestinales. Vaillard et Dopter ont réalisé la dysenterie expérimentale par injections du bacille spécifique ou de ses toxines dans la circulation veineuse. Lœper et Esmonet, par le même procédé avec le bacille de Koch ont obtenu une tuberculose aiguë de l'intestin.

L'étude des auto-intoxications fournit des exemples de même ordre : l'urémie crée à elle seule des duodénites (Barrié et Delaunay, Perry et Shaw, Letulle, Devic et Charvet), ou des entérites localisées en d'autres points (Lecorché, Rayer, Gaucher, Souques, Hutinel et Méry).

Les intoxications exogènes et médicamenteuses procèdent de la même façon et elles peuvent déterminer également l'apparition d'une entérite.

Les coliques de plomb des saturnins, de pathogénie si complexe en sont peut-être une manifestation, mais le type en est donné par l'intoxication hydrargyrique qui détermine fréquemment des troubles gastro-intestinaux parfois très sérieux. Les lésions produites par les sels mercuriels injectés sous la peau ou absorbés sont semblables. Les lésions prédominent, non pas toujours il est vrai, mais le plus souvent sur le gros intestin. « Les lésions du gros intestin, lésions d'élimination, sont représentées lorsqu'elles sont arrivées à leur complet développement, par des ulcérations tout à fait semblables à celles de la dysenterie » (Vibert), et l'on peut se demander aussi bien si les ulcérations du gros intestin, caractéristiques de la dysenterie, ne s'expliquent pas elles aussi par l'élimination des poisons dysentériques au niveau de la muqueuse de cet organe.

Nous croyons devoir rapporter en détail les observations suivantes qui nous ont semblé particulièrement intéressantes.

Cetlinger et Fiessinger ont publié l'histoire d'une jeune

filles de 19 ans, atteinte d'ulcération sus-condylienne du coude et à qui on avait fait trois injections d'huile grise à 40 % (1 cc. à chaque injection) : « à l'autopsie, l'examen de l'appareil digestif fait découvrir des lésions très avancées, érosions hémorragiques avec suffusions sous-muqueuses près de la petite courbure gastrique. La première partie de l'intestin grêle reste épargnée, mais à deux mètres de la valvule iléo-cœcale, une congestion intense soulève la muqueuse ; les plaques de Peyer font une légère saillie dans la lumière intestinale. Les phénomènes congestifs s'accroissent à mesure que l'on s'approche de la valvule iléo-cœcale, mais aucune ulcération n'est encore visible. Au niveau de la valvule, la muqueuse a pris une couleur lie de vin, les villosités et valvules conniventes paraissent tuméfiées. C'est au niveau du gros intestin que prédominent les altérations. Uniformément, de la valvule iléo-cœcale à l'anus, il existe une tuméfaction considérable, qui dessine de véritables bourrelets noirâtres à direction transversale. Les soulèvements noirs sont encore recouverts de petits caillots extrêmement fins que désagrège un courant d'eau ; entre eux, dans les replis muqueux, se voient des ulcérations, dont beaucoup atteignent la musculuse. Au point de vue histologique, il y a nécrose totale et ulcéreuse de la muqueuse avec congestion et réaction inflammatoire de la sous-muqueuse. »

Les recherches chimiques ont porté sur le foie et le rein qui contenaient du mercure (79 jours après la dernière injection d'huile grise), mais le médicament n'a pas été recherché dans la muqueuse intestinale. D'ailleurs, la recherche dans l'intestin n'aurait pas eu une valeur scientifique rigoureuse, la présence du médicament dans cet organe pouvant s'expliquer aussi bien par l'apport de la bile par exemple.

Quant à l'observation de Gilbert et Herscher, elle est beaucoup plus probante et a la valeur d'une expérience : il s'agit d'une intoxication par le sublimé corrosif. Les

lésions atteignent leur maximum au niveau du gros intestin : toute la surface est extrêmement vascularisée et présente des ecchymoses et de profondes ulcérations disséminées.

Les lésions siègent au commencement et surtout à la fin du tube gastro-intestinal, la partie moyenne de cet organe restant seule indemne.

C'est que le sublimé, après avoir lésé la cavité buccale, le pharynx et l'œsophage, est parvenu dans l'estomac et l'a ulcéré au niveau de sa petite courbure. Puis dans le duodénum, l'absorption s'est faite ou s'est achevée, le mercure a cessé d'exister dans les parties sous-jacentes du tube digestif, et a pénétré dans l'organisme dont il a lésé les divers organes (foie, cœur, nerfs, etc...). Enfin d'élimination s'est faite, en partie tout au moins, au niveau de la portion terminale de l'intestin : le mercure a reparu et les altérations se sont manifestées à nouveau.

Donc, lésions d'absorption ou d'entrée, lésions intestinales ou de passage dans l'intimité des tissus, et lésions d'élimination ou de sortie. Voilà qui paraît démontrer d'une façon certaine la réalité de l'élimination du médicament au niveau de la muqueuse intestinale.

Dubreuilh a vu également chez un malade apparaître des selles sanglantes, dysentériformes, à la suite d'injections intra-musculaires de calomel.

Balzer, et d'autres encore, ont signalé des faits identiques. Dans le même ordre de faits, Launois, cité par Trémolières, a constaté des lésions d'entérite glaireuse chez des femmes qui prenaient des injections de sublimé.

D'autres poisons se comportent de la même façon que le mercure vis-à-vis de l'intestin et sont susceptibles de le léser par voie d'élimination.

Il en est ainsi pour l'arsenic. Dans l'arsenicisme aigu, quelle qu'ait été la voie de pénétration du poison, on observe des extravasations sanguines, des ulcérations et même des perforations des parois. La muqueuse intesti-

nale est tuméfiée dans son ensemble et surtout au niveau des follicules clos et des plaques de Peyer : dans le gros intestin la couche épithéliale est absente et le chorion est infiltré de leucocytes.

Les mêmes troubles se produisent après intoxication par le bismuth. Dans l'observation de Savariaud, citée par Ribadeau-Dumas et Harvier, un jeune garçon atteint de fistule tuberculeuse soignée par la méthode de Beck (injection dans le trajet fistulaire de pâte bismuthée) présenta peu d'heures après l'intervention une entérite ulcéreuse.

Ces quelques preuves cliniques paraissent démontrer la réalité de l'élimination intestinale. Mais, dira-t-on, il s'agit dans la plupart des cas d'« intoxication » et non pas d'absorption d'une dose médicamenteuse. A cela nous répondrons : tous les médicaments sont en définitive des poisons ; ils n'en diffèrent que par l'intensité moins grande de leur action. Les préparations dont nous faisons usage n'agissent réellement qu'à cause de leurs propriétés toxiques qui apportent un trouble étranger à l'économie. Ou si l'on veut, on peut dire que l'absorption d'une dose médicamenteuse est une intoxication physiologique, un empoisonnement normal, tandis qu'une intoxication n'est qu'une action médicamenteuse anormale, pathologique.

De cette courte étude résumée, ressort, croyons-nous, ce fait que la plupart des infections ou des intoxications peuvent s'accompagner de manifestations intestinales. L'intestin peut être lésé primitivement, mais le plus souvent il ne l'est que secondairement, et logiquement on peut se demander si cette atteinte si fréquente n'est pas liée à sa fonction d'élimination, méconnue par la plupart, entrevue par quelques-uns.

Voilà ce que nous enseigne la clinique : elle nous suggère l'hypothèse de l'élimination intestinale de certains médicaments introduits dans l'organisme, car il demeure bien entendu que l'expérimentation seule peut nous apporter

la certitude, toutes causes pouvant provoquer une erreur étant écartées par une méthode rigoureuse.

Or, bien peu d'auteurs ont mis en lumière expérimentalement la fonction éliminatrice de la muqueuse intestinale. Parmi eux, Charles Richet fils a particulièrement bien étudié la question. Il a poursuivi un certain nombre de recherches expérimentales sur divers animaux en vue d'élucider différents points intéressants de l'élimination microbienne intestinale. Il a donné à ce phénomène le nom de *dienteropédèse bactérienne* (*paidô*, je passe --- *dia*, au travers --- *enteron*, intestin).

Ainsi il a constaté que si dans les septicémies humaines l'élimination microbienne, parfois évidente, est pour des raisons de technique souvent délicate à mettre en lumière, par contre dans les septicémies expérimentales, elle est sinon constante du moins très fréquente. C'est ainsi qu'il a pu constater l'élimination par la muqueuse intestinale du streptocoque, du bacille d'Eberth, du bacille dysentérique, du pneumocoque, du pneumobacille, du pyocyanique, du bacille de Koch.

De ses études sur l'élimination des toxines microbiennes, difficile à prouver expérimentalement, il semble résulter cependant que les toxines tétanique, diphtérique, colibacillaire et dysentérique, la plupart des hétéro-albumines s'éliminent par l'intestin.

Mais l'intestin n'élimine pas seulement les microbes et les toxines, il élimine également les toxiques.

Nous avons vu que la plupart des auteurs admettent que les substances solubles s'éliminent par l'urine ; les insolubles au contraire s'élimineraient par l'intestin, le rein et le tube digestif étant considérés comme les deux grands émonctoires de l'organisme.

Or, il nous semble que la majorité des auteurs s'appuient sur une tradition classique plutôt que sur des faits expérimentaux précis. Aussi avons-nous cru bon de rapporter les travaux et les opinions des principaux expéri-

mentateurs touchant cette question. Nous les exposerons impartialement et nous les critiquerons ultérieurement, s'il y a lieu.

« Il y a, dit Lewin, des substances toxiques qui quelque soit leur mode d'introduction s'éliminent par la muqueuse stomacale ou intestinale, de sorte qu'on trouve, par exemple, de la morphine dans l'estomac quand celle-ci a été introduite sous la peau ; qu'on peut dépister le venin dans l'estomac après la morsure d'une vipère et que le mercure se trouve en abondance relative dans le gros intestin après des frictions mercurielles. »

Au dire des auteurs, la plupart des métaux peuvent s'éliminer en effet par le gros intestin. Le plomb absorbé par voie parentérale s'éliminerait surtout par les matières fécales. Meillère et Pettit, chez le chat, après injections intra-musculaires de sels de plomb (nitrate de plomb dans la masse sacro-lombaire), montrent que cette élimination fécale, sans être considérable, car la plus grande partie se fixe, n'est pas négligeable ; elle s'exagère quand les reins fonctionnent mal. J. Carles, par des expériences exposées plus loin en détail, semble démontrer l'élimination du plomb par la muqueuse intestinale et en explique le mécanisme.

L'élimination du cuivre serait, d'après les recherches de Lewin, comparable.

L'élimination arsenicale par l'intestin n'est pas non plus négligeable. Après les injections intra-musculaires d'arséno-benzol, elle se poursuit environ cinq ou six jours, tandis que l'élimination urinaire, du moins en quantité notable, ne persiste que deux à trois jours. D'après Fischer et Hoppe, elle serait pour une injection de 0 gr. 30 d'arsénobenzol, contenant 0 gr. 12 d'arsenic, de 0 gr. 0062 dans les matières fécales des trois premiers jours, contre 0 gr. 05 dans les urines. Simonot, expérimentant en vue de recherches toxicologiques, avec l'acide arsénieux et l'atoxyl, trouve une forte proportion du médicament injecté dans

les organes digestifs et l'intestin (muqueuse intestinale et matières fécales)⁽¹⁾.

Les expériences faites avec le mercure sont beaucoup plus intéressantes, car c'est à l'élimination mercurielle que les auteurs attribuent les accidents intestinaux parfois très graves observés au cours de l'intoxication hydrargyrique. Les lésions sont identiques après ingestion ou après injection mercurielle, si bien qu'on peut se demander si, comme l'iodure de potassium ou le chlorate de potasse, absorbés par l'estomac et éliminés de nouveau dans le tube digestif par la parotide, les sels mercuriels absorbés par l'estomac ne sont pas éliminés par le côlon. C'est en effet au niveau du côlon, nous l'avons vu plus haut, que semblent être dans les deux modes d'intoxication, par ingestion et injection, les lésions maxima.

Harnack pour le manganèse ; Mendel, Lafayette et Sicker pour le baryum ; Good, Breton, Bruyant et Mézie pour le lithium ; Steinfeld pour le bismuth, ont affirmé l'élimination intestinale, partielle ou totale.

L'élimination du strontium admise par Mendel, Lafayette et Thacher, et niée par Breton, Bruyant et Mézie serait discutable. Ces derniers auteurs ont fait sur le cobaye une série d'expériences qui méritent d'être rapportées. Ils ont expérimenté tantôt sur le cobaye normal, tantôt sur le cobaye ayant subi la ligature du cholédoque. Les substances chimiques mises en expérience ont été les suivantes : bleu de méthylène, salicylate de sodium, iodure de sodium, chlorure de lithium, bromure de strontium, sulfate d'ammonium, antipyrine, et sulfocyanure d'ammonium. Les doses injectées dans la veine jugulaire ont varié suivant la toxi-

(1) Des recherches toutes récentes de L. Mathieu (de Nancy) sont en désaccord avec celles de Fischer et Hoppe. Comparant l'élimination urinaire et intestinale (fécale plus exactement) de l'arsenic des arsénobenzènes et des cacodylates, Mathieu constate : pour les arsénobenzènes, une élimination urinaire minime et une élimination fécale importante ; pour les cacodylates, au contraire, une élimination urinaire importante et une élimination fécale infime.

cité propre de chaque substance : les solutions étaient rendues isotoniques et les corps chimiques recherchés après des temps différents dans l'urine, la bile, et le contenu intestinal. Les expériences ont donné les résultats suivants : tous les produits injectés ont pu être décelés dans l'urine aux temps indiqués (de 15 minutes à 2 heures). Dans la bile, seuls le bleu de méthylène, l'iodure de sodium, le chlorure de lithium et le bromure de strontium furent retrouvés à l'état de traces. Enfin, dans le contenu intestinal des cobayes dont le cholédoque était ligaturé, une seule substance, le chlorure de lithium, put être mise en évidence. Chez les animaux non opérés dont la bile renfermait les corps énumérés ci-dessus, ceux-ci ont été naturellement retrouvés dans le segment de l'intestin répondant à l'abouchement du cholédoque.

« Il en résulte, disent ces auteurs, que chez les cobayes sains, les substances chimiques injectées dans la circulation sanguine ne peuvent généralement pas être décelées dans le contenu intestinal par les procédés ordinaires de recherche et dans les limites de temps indiquées. La seule exception notée, celle du chlorure de lithium, peut aisément s'expliquer par l'extrême sensibilité de la méthode spectroscopique. On peut donc en conclure que chez le cobaye sain, la voie biliaire ne joue qu'un très faible rôle et la voie intestinale un rôle d'importance encore plus négligeable, dans l'élimination des substances solubles introduites dans la circulation. »

Quant à Joseph Langer (de Gratz), il s'est demandé si réellement les substances introduites dans la circulation peuvent être évacuées par l'intestin et il a donné une preuve directe de cette élimination intestinale. Il introduit du sulfate de soude dans une anse isolée chez les lapins, puis injecte dans les veines des animaux diverses substances ; quelque temps après il les recherche dans le sang, dans l'urine et dans le contenu intestinal.

Le sel de Glauber ainsi administré aux lapins provo-

que dans l'anse isolée une sécrétion évaluable à trois ou six fois le volume de la solution saline introduite. Dans ces conditions, Langer retrouve dans cette sécrétion intestinale de l'antipyrine, de la curarine, de la toxine diphtérique, de l'albumine d'œuf, injectées dans le sang quelques heures auparavant, mais il ne parvient pas à déceler dans cette sécrétion le ferro-cyanure de potassium, l'acide phénique, l'argent colloïdal, inoculés également dans la circulation.

Ces expériences montrent qu'il y a une véritable sélection de la muqueuse intestinale qui, éliminant par exemple l'antipyrine, n'élimine pas l'argent colloïdal.

Duranthon, étudiant la salicylamide, concluait à l'élimination intestinale de ce médicament pour les raisons suivantes : dans une autopsie pratiquée sur un animal qui avait absorbé à jeûn une dose toxique de salicylamide, en même temps que de l'herbe, l'intestin grêle fut trouvé complètement vide et l'estomac renfermait encore une quantité assez notable du mélange d'herbe et de salicylamide : rien n'était passé dans l'intestin, la résorption ne s'était opérée que dans l'estomac. Cependant cet intestin contenait un mucus donnant à l'analyse la réaction caractéristique des produits salicylés. Comme la salicylamide n'avait vraisemblablement pas dépassé le pylore, se séparant ainsi du reste du bol alimentaire, il est probable que la muqueuse intestinale avait joué là simplement le rôle d'organe d'élimination.

D'autre part, Maurel a insisté sur une preuve indirecte de cette élimination intestinale et a montré, dans une série de travaux particulièrement intéressants, combien fréquente était la diarrhée consécutive à l'injection intraveineuse de sublimé, d'arséniate de soude, de colchicine et de sels de baryum, combien elle était rare au contraire dans l'intoxication par voie digestive. Par la voie veineuse, la diarrhée est produite par des doses bien inférieures à celles qui sont nécessaires pour la provoquer par la voie gastrique. Comment expliquer ces résultats ? Si la diarrhée

n'était produite par la voie hypodermique et par la voie veineuse que par des doses supérieures à celles de la voie gastrique, on pourrait invoquer une action de contact sur la muqueuse intestinale au moment de l'absorption du produit par cette muqueuse. Mais c'est le contraire qui se produit. Il faut des doses en moyenne dix fois plus fortes pour produire la diarrhée d'ingestion que pour provoquer ce que Maurel et Arnaud appellent une « diarrhée d'élimination », diarrhée par élimination de produits toxiques au niveau de la muqueuse intestinale.

Enfin, Ch. Richet fils a recherché l'élimination intestinale du glucose, du chlorure de sodium, de l'urée et du ferrocyanure de potassium. Il n'indique pas la technique employée dans son expérimentation, mais recherche ces produits dans les matières fécales.

Pour le ferrocyanure de potassium, il ne constate pas d'élimination intestinale, ni biliaire, mais seulement une élimination rénale.

Pour le glucose, le chlorure de sodium, et l'urée, produits normaux dans l'organisme, il pratique l'expérience en injectant ces corps à des chiens, à doses massives et par voie intra-veineuse, comme s'il s'agissait de médicaments. Il compare l'élimination urinaire à l'élimination intestinale et obtient les résultats suivants :

Glucose : résultat total (3 chiens) :

Glucose fécal : 14 gr. 7.

Glucose urinaire : 39 gr. 6.

Autrement dit, si l'élimination urinaire est 3, l'élimination fécale est 1. Elle n'est donc point négligeable.

NaCl : avec du sérum physiologique, l'élimination a paru nulle. Avec des solutions concentrées à 5 %, les résultats ont été positifs. On constate que en additionnant les résultats obtenus, l'élimination intestinale de NaCl est de 6 gr., contre 25 gr. éliminés par l'urine, soit un rapport de un quart.

Urée : Les résultats totaux obtenus ont été les suivants :

Élimination intestinale : 11 gr. 65.

Élimination urinaire : 38 gr. 5.

Près de un quart de l'élimination totale se fait donc par la muqueuse intestinale.

Il faut remarquer d'ailleurs que cette fonction d'élimination de l'intestin s'exerce aussi et surtout pour les substances normales, en particulier pour la chaux et le fer qui résultent de la destruction de nos tissus.

La preuve directe en a été donnée par l'analyse des fèces, mais comme on pouvait prétendre que ces éléments provenaient des ingesta, Honigmann en fournit la preuve indirecte en montrant qu'après extirpation de la moitié de l'iléon, la chaux et le fer étaient retenus en plus grande quantité dans l'organisme.

Pour Lœper et Béchamp, l'élimination d'acide oxalique par le tube digestif est un phénomène physiologique : l'injection intra-veineuse ou sous-cutanée d'acide oxalique ou d'oxalate de soude est suivie d'une élimination gastro-intestinale massive d'oxalate qui déterminent des altérations sérieuses de la muqueuse. Cliniquement d'ailleurs, l'exagération de cette élimination caractérise la lithiase oxalique intestinale.

L'élimination du calcium se rapproche de cette élimination oxalique. D'après Lœper et Béchamp, cette élimination appartient surtout au gros intestin et particulièrement au rectum, dont les matières renferment jusqu'à deux fois plus de chaux que celles de l'intestin supérieur. Et de même les irritations de la muqueuse intestinale ont toutes pour conséquence une augmentation de l'élimination calcique.

Enfin, on est en droit de supposer que dans certains cas la muqueuse intestinale peut éliminer des pigments biliaires. Brulé, en effet (1), a constaté dans plusieurs cas

(1) M. BRULÉ. — Recherches récentes sur les ictères (3^e édition, MASSON éditeur).

d'ictère par rétention avec obstruction cholédocienne, qu'il y avait coloration des matières. Il semble que ce phénomène ne puisse s'expliquer que par élimination des pigments biliaires au niveau de la surface intestinale.

Voilà donc une foule considérable de documents qui tendent à montrer de façon plus ou moins irréfutable la réalité de l'élimination intestinale. Nous les avons rangés en deux classes : les faits cliniques et les faits expérimentaux. Les premiers, intéressants en eux-mêmes, n'ont qu'une valeur de probabilité ; les seconds devraient avoir une valeur de certitude. En réalité, que faut-il en penser ? Les travaux des divers auteurs que nous avons cités sont-ils à l'abri de toute critique ? Nous ne le croyons pas et nous allons donner les raisons des réserves que nous formulons.

Et d'abord, nous ne nous arrêterons pas à l'opinion des auteurs qui parlent de l'élimination intestinale de tel ou tel produit, simplement parce que d'autres l'ont dit avant eux, sans plus de preuves d'ailleurs.

Nous reprocherons ensuite à la plupart des auteurs ayant mentionné l'élimination intestinale, d'avoir confondu élimination intestinale et élimination fécale ; or, ce sont là deux choses très différentes. Sous prétexte qu'ils ont retrouvé, sous telle ou telle forme, le produit absorbé dans les matières fécales, ils en concluent à l'élimination par l'intestin. Dans certains cas, il s'agit de produits ingérés et il est bien évident qu'on ne saurait alors parler d'élimination intestinale ; car en admettant que les auteurs qui en parlent n'aient pas confondu le contenu avec le contenant, c'est-à-dire la muqueuse intestinale avec les matières fécales, même s'ils ont prélevé l'intestin et exécuté leurs recherches sur le viscère, nous croyons fort qu'ils risquent de confondre absorption et élimination. Tel produit absorbé par ingestion pourra se retrouver après un temps variable dans la muqueuse intestinale par des procédés appropriés ; mais qu'une muqueuse absorbe un médicament ou qu'elle l'élimine, cela ne se voit pas à l'analyse : dans l'un et l'au-

tre cas, on peut dire seulement qu'elle renferme le médicament.

D'autre part la majorité des auteurs, ayant injecté dans les veines ou dans une masse musculaire, chez un animal quelconque, un médicament donné, proclament l'élimination intestinale sous prétexte qu'ils ont retrouvé ce produit dans le contenu intestinal. En réalité leur affirmation nous paraît portée un peu à la légère. En effet, il ne faut pas oublier que dans l'intestin se déverse :

1° Le suc gastrique.

2° La bile.

3° Le suc pancréatique.

Or, qui nous dit que l'estomac n'envoie pas dans l'intestin, avec la sécrétion gastrique et aussi la sécrétion salivaire, une certaine quantité du produit injecté ? Qui nous dit que le foie ne l'élimine pas et ne le déverse pas avec la bile dans l'intestin ? Qui nous dit enfin que le pancréas n'est pas doué vis-à-vis du médicament d'un pouvoir d'élimination et que le suc pancréatique apporté dans le duodénum ne va pas fausser les résultats obtenus ?

La majorité des auteurs n'a pas envisagé ces facteurs de perturbation et d'inexactitude. Le fait d'injecter un médicament à un animal et de le retrouver dans les matières fécales suffit à les convaincre. C'est là une déduction imprudente et qui nous rappelle, *mutatis mutandis*, celle que fit Magendie en affirmant que le suc pancréatique est un liquide albumineux. Et il nous revient à la mémoire ces paroles du maître reconnaissant l'erreur qu'il avait commise : « Moi qui croyais, disait-il, ne jamais aller au-delà des résultats fournis par les sens, j'ai cependant encore dépassé les limites du fait brut dans mon expérience sur le suc pancréatique ; et c'est pour cela que je me suis trompé. En effet, je n'avais vu qu'une seule chose : c'est que le suc pancréatique coagule par la chaleur ; et au lieu d'exprimer simplement ce résultat, j'ai dit : le suc pancréatique est un liquide albumineux. Si je m'étais contenté de dire : le suc

pancréatique est un liquide coagulable par la chaleur, j'aurais été inattaquable. »

De même les auteurs auraient dû dire : « tel médicament s'élimine avec les matières fécales », et non pas : « tel médicament s'élimine par l'intestin ».

C'est ainsi par exemple que les recherches de Bellot pour l'acide urique (1), de Lewin pour le mercure, de Meillère et Pettit pour le plomb, de Fischer et Hoppe, de Simonot, de Mathieu, pour l'arsenic, ne démontrent nullement l'élimination intestinale. Harnack, pour le manganèse, Mendel, Lafayette et Sicker pour le baryum, Steinfeld pour le bismuth, n'apportent aucune technique précise et ont également confondu élimination fécale et élimination intestinale.

Quant à Duranthon pour la salicylamide il a observé, mais il n'a pas expérimenté.

Enfin Maurel, dans ses très intéressants travaux, n'apporte somme toute qu'une preuve indirecte de l'élimination intestinale.

D'ailleurs il est fort possible que tous ces auteurs aient raison ; dans tous les cas ce n'est pas d'après leurs travaux qu'on peut affirmer d'une façon absolument irréfutable, la réalité de l'élimination intestinale dans tels cas particuliers. Si ce qu'ils énoncent est vrai, nous pensons qu'il y a simplement heureuse coïncidence.

Cependant il nous faut retenir les travaux de Breton, Bruyant et Mézie, ceux de Joseph Langer, et ceux de Richet.

Breton, Bruyant et Mézie, ont affirmé, après les expériences rapportées plus haut, la réalité de l'élimination intestinale du lithium. Ils ont, chez le cobaye, lié le cholédoque : cela nous paraît pourtant insuffisant, car ils n'ont pas éliminé ainsi la sécrétion salivaire et la sécrétion gastrique. De même, ils n'ont pas séparé l'élimination de l'in-

(1) BELLOT. — De l'élimination de l'acide urique par l'intestin dans l'entérite muco-membraneuse. (Thèse de Lyon, 1906.)

testin grêle, de l'élimination du gros intestin. Leurs expériences prêtent donc le flanc à la critique.

Quant à Joseph Langer, on ne peut rien lui reprocher dans sa méthode expérimentale. Il est certain qu'en isolant une anse intestinale, il supprime par ce fait même toute cause d'erreur et ses expériences offrent toute garantie. Remarquons, en passant, qu'il conclut à l'élimination de l'antipyrine par l'intestin, tandis que Breton, Bruyant et Mézie, n'ont pas retrouvé ce médicament dans ce viscère.

Enfin, Richet, dont les résultats expérimentaux coïncident avec ceux obtenus par Langer pour le ferrocyanure de potassium, ne nous précise pas la technique qu'il a adoptée dans la recherche de l'élimination intestinale, mais, nous voulons croire, cependant, qu'il s'est placé dans les meilleures conditions expérimentales et que nous pouvons tenir compte des résultats qu'il a obtenus.

En résumé, nous voyons que l'élimination intestinale ne peut être mise en doute, mais nous constatons aussi que les preuves qu'on en apporte, qui paraissent considérables au premier abord, ne résistent pas à un examen approfondi et le réduisent sensiblement après le passage au crible de la critique. La question méritait d'être étudiée de nouveau au moyen d'une méthode expérimentale précise. Nous l'exposerons au chapitre suivant.

Quel est maintenant le mécanisme de cette élimination intestinale ? Les recherches effectuées sur les leucocytes nous en fournissent l'explication. Leur rôle d'absorption vis-à-vis des substances métalliques ou organiques a été mis en évidence par Arnozan, Besredka, Cassaët, Carles, Cheminade, Collet, Danilewsky, Gabritchewsky, Lombard, Maurel, Metchnikoff, Montel, Stassano, etc. . . . On a démontré également que ces mêmes leucocytes après avoir absorbé les corps étrangers, les déversaient dans les viscères pour les éliminer. Les travaux de J. Carles et de Stassano sont à cet égard pleins d'intérêt.

Stassano narcotise des chiens à l'aide de la morphine,

puis leur injecte du sublimé. Cantacuzène a démontré que la narcose diminue sensiblement le pouvoir chimiotactique des globules blancs ; par contre, leur pouvoir d'absorption pour le mercure, selon Stassano, n'est pas modifié. Or, l'apport du mercure à l'intestin est notablement plus faible chez les animaux narcotisés que chez les témoins. C'est là une démonstration nette que l'élimination du mercure par les leucocytes est réelle.

On observe également une semblable diminution de la proportion de mercure éliminé dans la cavité intestinale, si avant l'injection mercurielle, on provoque une désagrégation très étendue des leucocytes par des injections intra-veineuses de peptone.

Ainsi, en diminuant d'une façon artificielle le concours habituel des leucocytes, on obtient une diminution très marquée du mercure dans l'intestin ; c'est démontrer quelle part ils prennent à son élimination.

Ces observations coïncident d'ailleurs parfaitement avec les faits cliniques mentionnés et analysés plus haut.

Stassano a réalisé avec l'iode, des expériences qui permettent d'arriver aux mêmes conclusions.

En effet, les leucocytes n'interviennent pas dans l'élimination des seuls composés mercuriels.

Kobert, après avoir noté leur rôle dans l'absorption du saccharate de fer, avait observé qu'une grande part est déversée dans la cavité intestinale, grâce à leur intermédiaire.

D'après Stassano, le même fait existe pour le manganèse, l'arsenic, la peptone, la ricine, la morphine, la strychnine, et il donne comme nouvelle preuve de cette élimination intestinale par les leucocytes, le fait que ces diverses substances introduites dans l'organisme, se trouvent dans l'intestin à l'état de combinaison nucléinique.

Dans plusieurs cas de colite mercurielle, Almqvist a étudié avec soin la pathogénie des lésions et il rapporte ainsi ses observations : « Les dépôts mercuriels se rencon-

trent surtout dans les parties les plus saillantes des villosités coliques et leur richesse va en décroissant du sommet à la base de la villosité. C'est donc en ce dernier point qu'on peut suivre l'évolution du processus dans ses phases initiales. On observe alors que les granulations mercurielles se déposent de préférence dans l'endothélium des capillaires les plus superficiels et dans la partie de leurs anses la plus rapprochée de l'épithélium de recouvrement. En même temps les capillaires et les petits vaisseaux se dilatent. Bientôt après des masses de leucocytes issus des vaisseaux se répandent dans le tissu conjonctif et cheminent ensuite vers l'épithélium : ils sont remplis de granulations. Ce fait, ainsi que la diapédèse traduit l'effort de l'organisme pour se débarrasser du toxique. On note en outre quelques symptômes de dégénérescence du côté de la muqueuse. Dans un troisième stade, l'épithélium et les couches les plus superficielles de la muqueuse se nécrosent pendant que dans la profondeur apparaissent des hémorragies interstitielles : c'est à ces dernières qu'est généralement due la coloration gris noirâtre de la surface de l'intestin, car leur abondance va souvent jusqu'à former de véritables infarctus. »

Sur le côlon de deux malades ayant succombé à une intoxication hydrargyrique, Almqvist a pu se convaincre que le processus est absolument analogue au précédent, quand l'intoxication s'est produite d'une façon aiguë.

Dans les formes subaiguës ou chroniques, les granulations mercurielles étaient rares dans les vaisseaux, très abondantes au contraire dans les leucocytes ; étant donné la lenteur du processus, ces derniers peuvent en effet charrier à l'extérieur la plus grande partie du mercure déposé dans les parois vasculaires.

D'autre part, à la suite de l'introduction dans l'organisme de certaines substances, Bizzozero examinant des coupes colorées de l'intestin, y a découvert de nombreux leucocytes gorgés de granulations chromatophiles. Elles marquent, d'après Stassano, qu'ils sont surchargés de substances étrangères.

La réaction des oxydases (Portier) obtenue au niveau de la muqueuse, permet encore de constater que par la diapédèse de nombreux globules blancs viennent s'éliminer et se désagréger dans le tube intestinal.

Nous pouvons donc considérer, avec Stassano, la diapédèse des leucocytes au travers des muqueuses, de la muqueuse intestinale en particulier, comme un des principaux mécanismes par lesquels l'économie se débarrasse des principes inutiles. « Surchargés de poisons et de déchets organiques, une foule de globules blancs viennent se perdre corps et biens dans l'intestin, » selon l'expression de J. Carles, qui dit ailleurs : « Le leucocyte est un agent important d'absorption et d'élimination, c'est l'intermédiaire nécessaire entre une foule de substances non organisées, nos différents viscères, et jusqu'à nos plus fins tissus. »

Après cette courte étude de l'élimination intestinale en général, nous allons exposer maintenant nos recherches expérimentales personnelles, effectuées au moyen d'une technique qui paraît devoir être à l'abri de la critique. Sans vouloir bouleverser la question de l'élimination intestinale, nous apportons quelques faits nouveaux qui pourront peut-être servir à éclaircir le problème.

CHAPITRE II

Recherches expérimentales personnelles.

Nos expériences qui sont relatées en détail dans les pages qui suivent ont été effectuées avec une méthode rigoureuse, conférant aux résultats obtenus le maximum de certitude.

Nous avons dit que pour rechercher l'élimination intestinale d'une substance, il était indispensable :

1° *De lier le canal cholédoque pour empêcher que la substance ne soit apportée par la bile.*

2° *De lier le canal de Wirsung pour empêcher l'élimination pancréatique de s'ajouter à l'élimination intestinale.*

3° *De lier le pylore pour supprimer l'élimination salivaire ou gastrique.*

Enfin, pour séparer l'élimination de l'intestin grêle et celle du gros intestin, nous avons pensé qu'il était bon de mettre une ligature au niveau de la valvule iléo-cœcale.

Après plusieurs expériences préliminaires, nous nous sommes arrêté à une technique simplifiée qui supprime les trois ligatures du cholédoque, du Wirsung et du pylore : il suffit pour cela de lier l'intestin grêle au niveau du duodénum, au-dessous de l'abouchement du canal de Wirsung. Ainsi, rien ne passe dans l'intestin grêle des sécrétions biliaire, pancréatique et gastrique.

Nous avons adopté la simple ligature au catgut préférable à l'entérectomie et moins traumatisante pour l'animal.

Toutes nos interventions ont été faites dans des conditions rigoureuses d'asepsie.

Pour ce qui est des animaux d'expérience, nous nous sommes adressés de préférence à des chiens, qui possèdent une masse de viscères relativement importante et qu'on peut opérer dans les meilleures conditions, car ils supportent facilement l'anesthésie au chloroforme après injection de 0 gr. 02 à 0 gr. 12 de morphine.

Pour les alcaloïdes, nous nous sommes servis de lapins, très résistants à ces médicaments, bien que la technique opératoire soit un peu plus délicate chez ces animaux.

Nous avons introduit les médicaments dans l'organisme par la voie intra-musculaire, accessoirement par la voie sous-cutanée ou gastrique. La méthode des injections en effet est à peu près la seule praticable, en tout cas la plus commode chez les animaux.

On était en droit de craindre l'influence inhibitrice exercée sur l'élimination intestinale par le traumatisme opératoire, la narcose, et le choc. En réalité, nous ne croyons pas que ces facteurs aient nui à nos expériences, et aussi bien, comme tout est relatif, nos conclusions ne peuvent s'en préoccuper.

Pour ce qui est de la recherche des médicaments, nous avons effectué non seulement des recherches qualitatives, mais encore le plus souvent des recherches quantitatives. Bien entendu il ne faut pas donner à nos chiffres une valeur absolue : il est bien évident que nous saisissons seulement un moment de l'élimination dans le temps, nous apercevons l'élimination au moment où l'animal est sacrifié.

Ceci établi, il n'en demeure pas moins vrai que les recherches quantitatives, par leur valeur relative, peuvent fournir des renseignements intéressants, en permettant

d'établir une comparaison approximative entre l'élimination des différents organes considérés (1).

Nous avons effectué nos expériences avec les médicaments suivants :

Iodure de potassium.
Bromure de potassium.
Citrate de fer.
Bleu de méthylène.
Cacodylate de soude.
Bi-iodure de mercure.
Acétate de plomb.
Sous-nitrate de bismuth.
Salicylate de soude.
Electrargol.
Protargol.
Atropine.
Esérine.

Quand une première expérience ne nous a pas semblé suffisamment probante, nous l'avons recommencée, puisque dit-on « *testis unus, testis nullus* ».

Cependant, nous n'avons pu nous livrer à un nombre plus considérable d'expériences, qui n'auraient pu certes que raffermir nos opinions, du fait de la difficulté de nous procurer un plus grand nombre d'animaux. Mais du moins nos expériences nous paraissent suffisamment concluantes pour que nous puissions les exposer et les commenter avec confiance.

(1) Chez les animaux en expérience, le point d'injection et le pancréas ont été prélevés par le D^r François LEURET.

Iodure de Potassium.

Les iodures alcalins en général et l'iodure de potassium en particulier sont rapidement absorbés par toutes les muqueuses, du moins si nous en croyons les auteurs. Nous verrons plus loin que nos expériences personnelles et celles du Dr Leuret ne nous permettent pas d'être aussi affirmatif, lorsque l'iodure est introduit dans l'organisme par la voie intra-musculaire. Quoi qu'il en soit, l'iodure de potassium pénètre facilement dans le torrent sanguin et l'élimination s'effectue très rapidement, puisqu'en effet, au bout de trois minutes après l'absorption, on peut déceler l'iode dans l'urine, la salive, le mucus nasal et celui des voies respiratoires (Pouchet). Du reste, d'après cet auteur, la vitesse de l'élimination est fonction de la dose injectée ou ingérée : avec de petites doses, on observe une transformation totale en NaI et l'élimination est relativement peu rapide ; avec les doses moyennes, la transformation en NaI est proportionnelle à la valeur de la dose et l'élimination plus active ; avec les doses fortes, la transformation est d'autant plus considérable que la quantité proportionnelle du potassium est elle-même plus grande, et l'élimination est très active.

Les auteurs sont d'accord pour admettre que les iodures s'éliminent en majeure partie par l'urine, le rein étant la grande voie d'élimination. Les iodures sont aussi excrétés avec la salive, la sueur, les larmes, le lait, la bile, le mucus nasal, le mucus conjonctival, le mucus pharyngolaryngien, enfin la peau dont les glandes sébacées rejettent des quantités infinitésimales de composés ioduriques. Quant à l'élimination intestinale, celle qui nous intéresse, elle est

beaucoup moins nettement affirmée et la plupart des auteurs la passent sous silence. Cependant Arnozan et Carles d'une part, Lewin d'autre part, citent l'élimination « par les glandes gastro-intestinales ». Quant à Pouchet, il écrit : « On constate une élimination de l'iode par la muqueuse digestive, quel que soit la voie d'introduction de la substance médicamenteuse, même lorsqu'elle a lieu par des injections hypodermique ou veineuse. » (L'iode et les iodiques, loc. cit.).

Nous avons décidé de résoudre la question de l'élimination intestinale par des expériences offrant toute garantie. L'iodure est en effet facilement décelable, même à des doses infinitésimales ainsi que nous avons pu nous en rendre compte par le procédé des dilutions. Sa recherche est basée sur ce fait que, lorsqu'on ajoute à une solution d'empois d'amidon une solution aqueuse d'iode, ou une solution d'iode dans l'iodure de potassium, on obtient une coloration bleu intense (iodure d'amidon) ; cette coloration disparaît à chaud et reparait à froid. Au liquide à examiner, obtenu après destruction de la matière organique, on ajoutera donc quelques centimètres cubes d'une solution d'empois d'amidon, on ajoutera une ou deux gouttes d'acide nitrique fumant, qui mettra l'iode en liberté, et la présence d'iodure, si la réaction est positive, sera décelée par la réaction ci-dessus.

Voici maintenant l'exposé de nos deux expériences, la seconde ayant contrôlé la première.

EXPÉRIENCE I

Chien n° I. — Blanc et noir ; poids 7 kilogr.

Technique opératoire.

Anesthésie sédol-chloroforme. Extériorisation du duodénum :

- a) entérectomie sous-pylorique⁽¹⁾
- b) entérectomie sous-duodénale
- c) ligature au niveau de la valvule iléo-cœcale

De cette façon, nos résultats ne risquent pas d'être faussés par l'élimination biliaire, pancréatique ou salivaire.

Injection de 1 gr. d'iodure de potassium (0 gr. 50 intramusculaire, 0 gr. 50 sous-cutané) en solution dans 3 cc. d'eau distillée.

7 heures après, injection sous-cutanée de 1 cc. contenant 0 gr. 50 d'iodure de potassium.

Mort du chien 18 heures après (infection péritonéale). On retire l'intestin en entier, le rein, le pancréas avec le duodénum extériorisé, et après s'être assuré que l'eau distillée ne contient pas d'iodures, on pratique les recherches suivantes :

- a) Dans l'eau de lavage du gros intestin :
recherche de IK négative.
- b) Sur la muqueuse intestinale :
recherche directe de IK négative.
- c) Dans l'eau de lavage de l'intestin grêle :
recherche de IK négative.
- d) Sur la muqueuse intestinale :
recherche de IK négative.
- e) Dans l'eau de lavage de l'anse duodénale isolée avec
avec l'abouchement du pancréas :
recherche de IK négative.
- f) Dans une macération d'intestin grêle (muqueuse broyée,
dans l'eau distillée pendant 24 heures) on trouve :
traces infinitésimales d'IK.

On prélève :

Intestin grêle.....	40 gr.
Gros intestin	15 gr.
Rein	15 gr.

(1) Nous avons remplacé ultérieurement l'entérectomie par une ligature au catgut.

Sur les conseils de M. le Professeur Barthe (1), nous avons opéré la destruction de ces viscères en observant la technique suivante :

Faire dessécher la matière organique finement hachée au bain-marie. Ajouter quelques centimètres cubes d'une solution aqueuse de potasse. Évaporer à siccité et calciner. Reprendre les cendres par l'eau distillée bouillante. Chercher l'iode dans la liqueur claire.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

- Dans le rein réaction faiblement positive (+)
- Dans l'intestin grêle . réaction positive (++)
- Dans le gros intestin . réaction positive (++)

Le Dr Leuret qui avait prélevé le point d'injection constate une réaction franchement positive (+++). Le dosage a donné 0 gr. 00325 d'iodure de potassium.

Nous exprimons par le signe + l'intensité de la réaction qui n'est pas une question de coloration, mais bien de rapidité et aussi de surface, si on peut s'exprimer ainsi, allant du simple liseré bleu au niveau de la surface du liquide jusqu'à la coloration totale du contenu du tube à essai.

Ces réactions ont été effectuées également par le procédé à l'azotite de potassium, encore plus sensible que le procédé à l'amidon.

EXPÉRIENCE II

Chien n° II. — Poids : 15 kilogr.

Intervention opératoire après anesthésie morphine-chloroforme.

Pour diminuer le traumatisme opératoire, nous ne re-

(1) Nous exprimons à M. le Professeur BARTHE nos plus vifs remerciements pour les conseils utiles qu'il nous a donnés.

courons plus à l'entérectomie mais simplement à la ligature de l'intestin, ce qui revient au même.

Nous pratiquons donc :

- a) ligature sous-pylorique du duodénum⁽¹⁾
- b) ligature sous-duodénale
- c) ligature iléo-cœcale.

On injecte :

- 1° Un gramme d'iodure de potassium dans la masse musculaire de la cuisse ;
- 2° Un gramme d'iodure de potassium dans l'estomac.

Sacrifice du chien 6 heures après l'opération. On retire l'intestin en entier, les reins, l'estomac, le pancréas avec l'anse duodénale.

Poids de l'estomac	120 gr.
Poids de l'intestin grêle	280 gr.
Poids des reins	50 gr.
Poids du gros intestin.....	80 gr.

L'estomac est rempli de sang extravasé, noirâtre et présente une lésion de gastrite de 6 centimètres de rayon environ. Il n'y a pas d'ulcération, mais la muqueuse présente une congestion intense à ce niveau : elle a pris une couleur lie de vin, la tuméfaction est considérable et desine de véritables bourrelets presque noirâtres recouverts de petits caillots en chevelu que désagrège un courant d'eau.

Les résultats de nos recherches sont résumés dans le tableau suivant :

Urine.....	Réaction positive (++++)
Eau de lavage de l'estomac	Réaction positive (++)
Eau de lavage de l'intestin grêle.....	Réaction négative
Eau de lavage du gros intestin.....	Réaction négative
Recherche directe sur la surface de la muqueuse stomacale.....	Réaction positive (++)
Recherche directe sur la surface de la muqueuse de l'intestin grêle	Réaction douteuse
Recherche directe sur la surface de la muqueuse du gros intestin .	Réaction négative

(1) La ligature sous-pylorique du duodénum étant inutile, nous l'avons supprimée par la suite.

La destruction des viscères effectuée selon la technique précédemment indiquée porte sur :

25	grammes de reins
20	— d'estomac
25	— d'intestin grêle
20	— de gros intestin
Totalité de pancréas	

La recherche de l'iodure nous a donné les résultats suivants :

Rein.....	Réaction faiblement positive (+)
Estomac	Réaction positive (++)
Intestin grêle.....	Réaction faiblement positive (+)
Gros intestin	Réaction faiblement positive (+)
Pancréas (LEURET)..	Réaction positive

Bien que cela ne présente qu'un intérêt relatif, nous avons procédé au dosage de l'iodure, ce qui nous a donné :

Rein.....	0 gr. 000645 de KI
Estomac	0 gr. 008500
Intestin grêle	0 gr. 000100
Gros intestin	0 gr. 000487

et pour la totalité de chaque viscère nous obtenons par conséquent :

Rein.....	0 gr. 001290
Estomac	0 gr. 051000
Intestin grêle.....	0 gr. 001100
Gros intestin.....	0 gr. 001290

Au point d'injection, LEURET retrouve 0 gr. 0225 d'iodure.

Les dosages de IK ont été faits comparativement, par les méthodes suivantes :

a) Diaphanométrie = formation d'iodure d'argent en milieu ammoniacal, ce qui permet d'éliminer les chlorures que contient normalement l'organisme ;

b) Colorimétrie = libération de l'iode par le mélange acide sulfurique à 4/10 et azotite de sodium. L'iode est capté par le chloroforme.

Dans les deux cas, on a utilisé une solution de KI à 1 p. 1.000.

Chez le chien n° II nous avons utilisé, concurremment à la voie intra-musculaire et sous-cutanée la voie gastrique, comme voie accessoire au cas où l'absorption par voie musculaire se serait trouvée ralentie ou troublée du fait de la narcose, du traumatisme opératoire et de l'état de choc de l'animal.

Nous avons vu, d'autre part, que Breton, Bruyant et Mézie, n'avaient pas retrouvé d'iodure de sodium dans l'intestin de cobayes ayant le cholédoque ligaturé. Il est vrai que les animaux étaient sacrifiés de 15 minutes à 2 heures après l'injection du médicament, délai qui nous paraît trop court pour qu'on puisse tirer une conclusion.

Ainsi donc, nous voyons que l'intestin grêle et le gros intestin éliminent l'iodure de potassium, au même titre que le rein et les glandes salivaires, l'importance de la voie intestinale étant évidemment restreinte. Cette élimination constatée 6 heures après l'absorption du médicament est certainement assez rapide et se prolonge un certain temps, puisque 18 heures après nous retrouvons la présence du médicament dans ces viscères. D'autre part, si nous considérons les chiffres fournis par l'analyse quantitative, nous constatons que l'élimination serait légèrement supérieure au niveau du gros intestin, constatation qui n'a rien de paradoxal, car si le gros intestin ne possède pas de villosités, du moins les plis nombreux de sa muqueuse peuvent lui donner une surface d'élimination considérable. Cependant nous estimons ne pas être en mesure d'affirmer le fait d'une façon absolue, car rien n'empêche de supposer que l'élimination peut être plus lente au niveau du gros intestin, ce qui provoque une sorte de stase du médicament à ce niveau.

Bromure de Potassium.

Les bromures alcalins s'absorbent par toutes les muqueuses. D'après Arnozan et Carles, « l'élimination se fait surtout par l'urine : elle commence 10 minutes après l'ingestion de 1 gramme et se complète assez lentement. La salive, les larmes, le lait, la sueur servent accessoirement à porter le bromure de potassium hors de l'organisme ; les glandes sébacées l'éliminent aussi, quelquefois à leur détriment. »

D'après Barthe, l'élimination des bromures alcalins se ferait par « la peau, les muqueuses, les reins. Ils s'accumuleraient dans l'organisme et dans tous les tissus, foie et cerveau surtout. »

Causse et Moreau estiment que « l'excrétion des bromures est, comme celle des iodures, lente : l'urine en contient des traces même après 60 jours, le cerveau et les reins en renferment, le foie n'en contient pas. » Pour ces auteurs, la lenteur de l'élimination conduit à supposer que le brome forme au sein de l'organisme des dérivés de substitution et qu'il remplace Cl dans les combinaisons protoplasmiques ; de fait, l'excrétion des chlorures augmente et d'un autre côté, l'absorption simultanée de NaCl, en même temps qu'il diminue les symptômes de bromisme, favorise l'élimination de l'ion brome.

Quoiqu'il en soit, les auteurs ne mentionnent pas l'élimination intestinale du bromure de potassium. Aussi avons-nous cru devoir effectuer cette recherche, en vue de laquelle nous avons procédé aux expériences suivantes :

EXPÉRIENCE III

Lapin n° III. — Blanc; poids : 1 kil. 500.

Anesthésie morphine-éther.

Intervention opératoire :

- a) ligature sous-duodénale de l'intestin grêle;
- b) ligature iléo-cœcale.

Injection dans la cuisse gauche de 3 gr. de bromure de potassium dans 10 cc. d'eau distillée. Sacrifice de l'animal 5 heures après.

On prélève :

50 gr. intestin grêle,
60 gr. gros intestin,
Reins,
Foie,
Point d'injection,
Urine (dans la vessie).

Destruction des viscères par le procédé à la potasse (voir iodure de potassium).

Recherche chimique du bromure par la méthode Denigès-Chelle :

5 cc. de liquide,
+ IV gouttes d'Hcl normal,
+ IV gouttes $\text{Cr O}^4 \text{ K}^2$ à 10 %,
+ 1 cc. $\text{SO}^4 \text{ H}^2$ pur. — Agiter,
+ 1 cc. réactif fuchsine sulfurique,
+ 1 cc. chloroforme.

Agiter. — Le chloroforme se colore en rose plus ou moins intense suivant la quantité de brome.

Cette méthode repose sur le principe de la libération du brome combiné sous forme de bromure, brome qui agit sur la fuchsine sulfurique pour donner un composé de couleur rose, soluble dans le chloroforme.

Dosage effectué par colorimétrie.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

Intestin grêle.....	0
Gros intestin.....	0
Foie.....	0 gr. 07
Reins.....	0 gr. 008
Urine.....	0
Point d'injection.....	1 gr. 90

EXPÉRIENCE IV

Chien n° VI. — Noir et feu; poids : 10 kilogr.

Après anesthésie morphine-chloroforme on pratique :

- a) ligature sous-duodénale;
- b) ligature iléo-cœcale.

Injection intra-musculaire dans cuisse gauche de 3 gr. de bromure de potassium (dans 10 cc. d'eau distillée). Sacrifice de l'animal 24 heures après.

On prélève :

60 gr. d'intestin grêle (240 gr.),
 50 gr. de gros intestin (totalité),
 50 gr. de foie (200 gr.),
 Reins,
 Pancréas,
 Glandes salivaires,
 Point d'injection,
 255 cc. d'urine (dans la vessie).

Destruction des viscères par la potasse.

La recherche du bromure nous donne les résultats suivants :

Intestin grêle.....	$0,08 \times 4 = 0$ gr. 32
Gros intestin.....	0 gr. 15
Foie.....	0
Reins.....	0
Glandes salivaires.....	0 gr. 01
Pancréas.....	0
Point d'injection.....	0 gr. 50
Urine.....	0

Quelles conclusions tirer de ces deux expériences ? Et d'abord, disons tout de suite que la seconde, effectuée chez le chien offre davantage d'intérêt. Quoi qu'il en soit, il est frappant de constater que ni l'urine du lapin, après 5 heures, ni celle du chien, après 24 heures, ne contiennent de bromure. L'urine ayant été recueillie dans la vessie, on pourrait admettre que l'élimination par cette voie a été très rapide et qu'une certaine quantité d'urine émise peu après l'injection contenait le médicament. S'il en est ainsi, il demeure étonnant qu'on n'en trouve pas trace dans l'urine contenue dans la vessie. Nous constatons ensuite que l'absorption du médicament est assez lente, puisque 5 heures après l'injection on en retrouve la presque totalité au point injecté et qu'après 24 heures on en trouve encore une notable proportion.

Nous voyons ensuite que chez le lapin, après 5 heures, le rein renferme seulement quelques milligrammes de bromure, tandis que le foie en contient déjà une petite quantité. L'intestin ne renferme pas traces du médicament.

Chez le chien, et 24 heures après, c'est le contraire qui se produit : l'intestin renferme dans sa totalité 0 gr. 47 de bromure. L'intestin grêle en contient davantage que le gros intestin, en raison de son volume plus considérable, mais à poids égal, l'élimination est plus abondante au niveau du gros intestin.

Les glandes salivaires contiennent une faible proportion du médicament.

Le foie, les reins, le pancréas n'en contiennent pas.

Donc, l'élimination intestinale du bromure de potassium est réelle, elle paraît assez lente et le gros intestin semble être pour ce médicament une voie d'élimination plus active que l'intestin grêle.

Citrate de Fer.

La question de l'absorption et la transformation du fer dans l'organisme est très discutée, et d'ailleurs ne rentre pas dans le cadre de notre étude. Nous n'avons à envisager que son élimination : bien entendu, il s'agit ici du fer médicamenteux et non du fer normal de l'organisme. Pour ce qui est du fer normal, Richaud prétend que c'est la muqueuse intestinale qui est la voie principale d'élimination. « En faisant la moyenne des dosages de fer exécutés dans les fèces de l'homme par divers auteurs, on arrive à cette conclusion que la quantité de fer éliminé par le tube digestif en 24 heures est d'environ 20 à 30 milligrammes. » (Loc. cit.). Quant à l'élimination rénale du fer normal, elle est faible, et l'élimination biliaire est réelle.

Il se fait, dit Manquat, à l'état physiologique une déperdition constante de fer par les diverses sécrétions : peu importante par l'urine, et ne dépassant pas 1 à 2 milligrammes par 24 heures (Hamburger, Gottlieb, Socin, Lapicque, Damaskin, Jacoby), un peu plus par la bile qui en contient de 1 à 3 milligrammes. Chez le chien (Dastre, Hamburger, etc.), la sueur et la salive, elle le devient davantage par le suc gastrique, le suc pancréatique, les sécrétions intestinales, l'intestin grêle surtout, d'après les analyses précises de Fritz Voit et les expériences de Hochhaus, de Quincke, de Cloëtta, de Gaule, de Lapicque. Il s'élimine encore une minime quantité de fer par le lait et le pus.

Le poids total de fer éliminé par ces diverses voies

est d'environ 0 gr. 05 par jour. La plus grande partie se trouve dans les fèces qui en renferment 0 gr. 038 (Fleitmänn), 0 gr. 02 (Meyer), 0 gr. 003 à 0 gr. 006 seulement (Stockmann et Greigh). Guillemonat et Lapique évaluent à 0 gr. 02 la quantité de fer qui passe en 24 heures dans le tube digestif de l'homme. Lapique estime à environ 2 milligrammes la quantité de fer qui s'élimine par mètre de longueur de l'intestin chez le chien. Une partie de ce fer provient de celui qui est éliminé avec la bile et les sucs digestifs, l'autre partie de celui qui, ingéré avec les aliments, n'est pas absorbé.

L'élimination intestinale du fer médicamenteux est couramment admise par les auteurs. Pour Arnozan, le fer serait rejeté presque en totalité par la muqueuse du gros intestin. D'après Lewin, l'élimination se ferait par la bile, l'intestin, l'urine, le lait, et à doses minimales aussi par la peau. Gaule, Cloëtta, Lapique, estiment que l'élimination du fer s'effectue surtout avec les matières fécales au moyen des diverses sécrétions qui se réunissent dans l'intestin et surtout par la muqueuse de l'intestin. Ces auteurs ne distinguent pas l'intestin grêle du gros intestin.

Causse et Moreau admettent que le fer s'élimine surtout par le foie qui retient ce métal pour le remettre ensuite en circulation sous forme d'hémoglobine. Ils constatent en outre que le fer est éliminé principalement par les fèces, mais « peu par l'urine, où il fait partie d'une combinaison organique peu connue. »

En réalité, tout le monde connaît le changement de coloration des matières fécales chez les individus qui absorbent du fer et tout le monde est d'accord pour admettre que le fer s'élimine avec les matières fécales. Mais ce fer éliminé vient-il du foie et de la bile, vient-il du pancréas, vient-il de la muqueuse de l'intestin grêle ou de celle du gros intestin ? Nous croyons savoir que les réponses sont assez vagues et les plus précises même ne s'appuient pas sur des faits expérimentaux certains.

Pour élucider la question de l'élimination du fer, nous nous sommes livrés aux expériences suivantes :

EXPÉRIENCE V.

Chien n° III. — Poids 25 kilogr.

Après anesthésie morphine-chloroforme, on pratique :

a) ligature sous-duodénale de l'intestin grêle ;

b) ligature au niveau de la valvule iléo-cœcale.

On injecte dans la masse musculaire de la cuisse gauche de l'animal, une solution de 1 gr. de citrate de fer dans 15 cc. d'eau distillée.

Sacrifice de l'animal 24 heures après l'injection.

Le rectum contient des matières dures de couleur jaune clair, le cœcum au contraire, et le côlon ascendant contiennent des matières de couleur noirâtre.

On prélève :

40 gr. intestin grêle (poids total 400 gr.)

30 gr. gros intestin (poids total 70 gr.)

50 gr. reins (poids total 100 gr.)

40 gr. foie (poids total 400 gr.)

Rate.

Pancréas.

Point d'injection.

Broyage de ces viscères et dessiccation durant 36 heures.

On opère la destruction par le procédé de Geneuil (méthode de Monthulé modifiée). Voici la technique suivie :

Dans une capsule de porcelaine de 20 cm. de diamètre, on met la matière à détruire finement hachée et on ajoute 5 grammes environ de magnésie.

On mèle intimement.

On chauffe progressivement jusqu'à production de cendres absolument blanches, ce qui demande environ une heure.

On laisse refroidir.

On traite alors par l'acide azotique pur (en moyenne 40 à 45 cc.) et en ayant soin d'éviter les projections.

On évapore doucement à chaud jusqu'à retour complet à l'état de cendres sèches.

On dissout à ce moment par 10 cc. exactement d'acide nitrique. On lave ensuite à l'eau distillée la capsule jusqu'à solution de 100 cc. exactement.

On laisse déposer et on recherche le médicament dans le liquide clair.

La recherche du fer dans les liquides obtenus se fait au moyen de ferrocyanure de potassium qui donne une belle coloration bleu de Prusse avec ce métal.

Nous trouvons :

Intestin grêle	Réaction positive (+).
Gros intestin.....	Réaction positive (+).
Reins.....	Réaction positive (+++).
Foie.....	Réaction négative.
Rate.....	Réaction négative.
Pancréas	Réaction négative.
Point d'injection.....	Réaction négative.

Le dosage effectué par colorimétrie au moyen du ferro-cyanure de potassium, la solution type de comparaison étant une solution de citrate de fer à 1 p. 1.000, donne les résultats suivants, pour la quantité de viscère détruite :

Intestin grêle.....	0 gr. 0050
Gros intestin	0 gr. 00688
Reins.....	0 gr. 33 (en citrate de fer).

Soit pour l'intestin grêle.....	0 gr. 05
— pour la totalité du gros intestin.....	0 gr. 01605
— pour les reins.....	0 gr. 66

EXPERIENCE VI

Chien n° IV. — Blanc et noir; poids : 15 kilogr.

Après anesthésie morphine-chloroforme, on pratique comme pour l'animal précédent :

- a) ligature sous-duodénale de l'intestin grêle;
- b) ligature au niveau de la valvule iléo-coecale.

On injecte dans la masse musculaire de la cuisse droite

de l'animal une solution de 1 gr. de citrate de fer dans 10 cc. d'eau distillée.

Sacrifice de l'animal 9 heures après l'injection.

On prélève :

50 gr. intestin grêle.....	(Poids total 250 gr.)
50 gr. gros intestin	(Totalité).
50 gr. reins	(Totalité).
50 gr. foie.....	(Poids total 255 gr.).
Rate.	
Pancréas.	
Glandes salivaires.	
40 cc. bile.....	(Totalité du contenu de la vésicule biliaire).
100 cc. urine	(Totalité du contenu de la vessie).
Point d'injection.	

La destruction est opérée par le procédé Geneuil.

La recherche du fer dans les liquides obtenus donne les résultats suivants :

Intestin grêle	Réaction positive (++)
Gros intestin.....	Réaction positive (+).
Reins.....	Réaction positive (+++).
Foie.....	Réaction négative.
Pancréas.....	Réaction positive (+).
Glandes salivaires.....	Réaction positive (++).
Bile.....	Réaction positive (faible).
Urine.....	Réaction positive (faible).
Point d'injection.....	Réaction positive (+++).
Rate.....	Réaction négative.

Les recherches quantitatives ont donné les résultats suivants (totalité des organes) :

Intestin grêle.....	0 gr. 250
Gros intestin	0 gr. 003
Reins.....	0 gr. 300
Foie.....	0 gr. 000
Pancréas.....	0 gr. 028
Glandes salivaires.....	0 gr. 095
Bile.....	0 gr. 025
Urine.....	0 gr. 008
Point d'injection.....	0 gr. 185
Rate.....	0 gr. 000

De ces expériences se dégagent donc les conclusions suivantes :

1° Le fer médicamenteux, en injection intra-musculaire s'absorbe rapidement. Au bout de 24 heures, il n'en reste plus trace au point d'injection, et à la neuvième heure il n'en persiste que un cinquième environ.

2° Le fer s'élimine très rapidement par le rein dans lequel il s'accumule presque en totalité, l'urine ne s'en chargeant que lentement.

3° Le fer s'élimine rapidement et en quantité assez considérable (environ un tiers) par la muqueuse de l'intestin grêle. Dans l'expérience V une grande partie du fer éliminé était déjà passée dans le résidu intestinal très vraisemblablement.

4° Le fer s'élimine lentement et très faiblement ($1/60^e$ à $1/80^e$ environ) par la muqueuse du gros intestin.

5° Le fer s'élimine assez rapidement par le pancréas. Si nous n'en avons pas trouvé 24 heures après dans cet organe, c'est que le médicament avait été très certainement déversé dans le duodénum avec le suc pancréatique.

6° Les glandes salivaires éliminent une notable quantité du fer médicamenteux.

7° La bile en élimine une quantité assez faible.

8° Enfin, le foie et la rate n'en contiennent pas traces.

Nous voyons que ces conclusions sont assez éloignées des affirmations émises par les divers auteurs, mais la méthode rigoureuse que nous avons suivie nous permet d'avoir une opinion personnelle. Nous n'avons pas fait ce travail parce que nous avions cette opinion; nous l'avons parce que nous avons fait ce travail.

Bleu de Méthylène.

Nouveau venu dans la thérapeutique, le bleu de méthylène est un colorant dérivé de l'aniline, qui fait partie du groupe des pyocyanines (Stilling).

Il s'élimine par l'urine, le fait est facilement constatable. Il ne s'agit pas toutefois d'une simple filtration : le rein élimine, non le bleu injecté, mais un chromogène avec lequel il reconstitue le bleu. « Après l'injection sous-cutanée de 0 gr. 05 de bleu de méthylène à un sujet sain, la coloration spéciale apparaît dans les urines une demi-heure à une heure après l'injection et l'urine prend une coloration verdâtre qui devient bleu vert au bout de deux heures, et bleu foncé au bout de quatre heures. » (Manquat).

L'élimination est complète entre 48 et 72 heures après l'injection (Achard).

Après des doses faibles, aucune autre sécrétion (sueur, salive, crachats, larmes) n'est colorée en bleu (Manquat). Cependant même à doses faibles les fèces peuvent être colorées (Arnozan et Carles).

Après des doses élevées, Ehrlich et Lippmann ont vu la coloration se manifester dans la salive et dans les selles.

D'après Arnozan et Carles, à dose forte (1 gramme à l'intérieur) il bleuit la plupart des sécrétions.

Quant à l'élimination expérimentale de ce médicament par la muqueuse intestinale, Breton, Bruyant et Mézie ont obtenu des résultats négatifs, dans des conditions déjà mentionnées.

La recherche de ce médicament dans les viscères est facile. Si la coloration bleu verdâtre n'apparaît pas direc-

tement, il suffit de régénérer les substances chromogènes ou leucodérivées en matière colorante. On opère avec l'acide acétique à chaud.

Pour étudier l'élimination de ce corps nous avons pratiqué l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE VII

Chien n° VIII. — Berger noir ; poids : 15 kilogs.

Après anesthésie morphine-chloroforme :

- a) ligature sous-duodénale de l'intestin grêle,
- b) ligature iléo-cœcale.

Injection dans la cuisse gauche de 0 gr. 40 de bleu de méthylène dans 10 cc. d'eau distillée. Sacrifice de l'animal 24 heures après.

La vessie contient une urine de coloration vert foncé. L'estomac renferme un liquide gastrique abondant et coloré en vert. L'intestin grêle et le gros intestin contiennent également des matières colorées.

Nous procédons à la recherche du bleu de méthylène au moyen de trois méthodes :

- 1° Recherche du bleu dans l'eau de lavage des organes ;
- 2° Recherche directe sur les muqueuses ou les organes eux-même ;
- 3° Recherche du médicament dans une macération alcoolique des viscères pulpés.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous. L'analyse quantitative étant particulièrement difficile, nous nous sommes contentés d'établir la proportion relative du médicament contenu dans les organes examinés, par comparaison et nous nous sommes servis pour exprimer la quantité approximative de bleu de méthylène retrouvé de la notation +, ++, +++, exprimant une quantité faible, moyenne ou forte.

	EAU DE LAVAGE	RECHERCHE DIRECTE	Macération alcoolique
Point d'injection....	»	Coloration intense	+ + +
Urine.....	Urine vert foncé	+ + +	»
Gros intestin.....	»	+	—
Intestin grêle.....	»	+ +	+ +
Estomac.....	»	+	+
Pancréas.....	»	+	+
Reins.....	»	?	?
Foie.....	»	?	?
Glandes salivaires...	»	+	+

Nous voyons donc par l'exposé des résultats, que l'élimination du bleu de méthylène s'effectue surtout par le rein et l'urine, mais aussi en grande quantité par les glandes gastriques.

Quant à l'intestin, il joue aussi un rôle éliminateur non douteux et il semble que l'intestin grêle fournit une élimination plus abondante que le gros intestin. Il suffit en effet de déposer sur la muqueuse lavée de ces viscères une goutte d'acide acétique pour obtenir aussitôt une belle coloration verte.

Nous retrouvons également le bleu de méthylène dans le pancréas et les glandes salivaires.

Dans le foie et dans le rein nos réactions nous ont paru douteuses, la coloration bleu-verdâtre étant difficile à apprécier sur le fond rouge brun de ces organes.

Cacodylate de Soude.

Le cacodylate contient 46,87 d'arsenic métalloïdique pour 100 et d'autre part on peut en faire absorber une certaine dose sans produire d'intoxication. Aussi, avons-nous porté notre choix sur ce composé organique pour étudier l'élimination intestinale de l'arsenic.

Lewin nous apprend que « même appliqué à l'extérieur du corps, l'arsenic absorbé s'élimine en partie par la bouche, l'estomac et l'intestin. Il s'élimine surtout par l'urine, la bile, le lait, et avec le contenu intestinal. »

D'après Arnozan et Carles, « les solutions de composés arsenicaux ne sont pas absorbées par la peau revêtue de l'épiderme normal, mais le sont avec une grande rapidité par la peau dénudée et par toutes les muqueuses. L'élimination très rapide également se fait par l'urine. Mais lorsque les doses absorbées sont très fortes et très répétées l'élimination se prolonge très longtemps dans l'urine après cessation du remède ; elle se fait par la bile, par les glandes intestinales, car Oré a montré que les lésions intestinales étaient les mêmes dans tout empoisonnement arsenical, soit que le toxique ait été introduit dans l'estomac, soit qu'on l'ait fait pénétrer par l'hypoderme ; il s'élimine enfin par la peau, non seulement au moyen des sécrétions cutanées, mais en s'incorporant à l'épiderme, aux poils et aux ongles, dont la desquamation ou la chute assure ainsi son départ définitif de l'organisme. »

On aurait constaté (A. Gautier en particulier) que l'arsenic se trouve dans quelques tissus normaux des ani-

maux, dans la glande thyroïde, la peau et ses annexes, la glande mammaire, le lait, les os, le thymus, mais on ne constate au contraire jamais d'arsenic dans les muscles, le foie, la rate, l'estomac, l'intestin, le pancréas.

Les composés arsenicaux organiques comme le salvarsan et le néo-salvarsan s'éliminent également par l'urine et les matières fécales (Greven, Burnaschoff, Frenkel-Heiden et Navassart, Usucelli). Pour certains de ces auteurs l'élimination urinaire serait plus active que l'élimination par les matières fécales ; pour les autres ce serait le contraire qui se produirait.

Dans une étude intéressante sur la toxicologie de l'arsenic, Simonot affirme que ses recherches « démontrent d'une manière définitive que l'appareil gastro-intestinal (estomac-intestins) et ses annexes glandulaires (pancréas) participent, par leurs sécrétions, à l'élimination du poison. » Il constate que les reins se chargent d'abord d'une forte proportion d'arsenic, mais ne permettent néanmoins l'élimination du toxique, dans les premières heures, que dans des proportions extrêmement minimes. Quant au foie, il renferme la proportion maxima d'arsenic.

Ces constatations ont été faites également avec l'atoxyl. De même qu'avec l'acide arsénieux, la proportion d'arsenic métalloïdique retrouvée dans les intestins et les matières fécales est assez considérable (0 gr. 06 pour 0 gr. 78 d'arsenic métalloïdique injecté ; 0 gr. 43 pour 2 gr. 64 d'acide arsénieux). Aussi Simonot n'hésite-t-il pas à conclure : « Nous croyons avoir démontré d'une manière incontestable et définitive, le pouvoir éliminateur des organes digestifs vis-à-vis de l'arsenic. » Nous nous contenterons de faire remarquer que le foie contenant une quantité considérable d'arsenic, tout porte à croire que l'apport de la bile a faussé les résultats et en a même peut-être compromis l'exactitude. Nous n'insisterons pas davantage ayant déjà longuement insisté sur les causes d'erreurs à supprimer lorsqu'on veut rechercher l'élimination intestinale.

Pour ce qui est de l'élimination du cacodylate de soude en particulier, si l'on fait prendre en une seule fois 200 milligrammes de cacodylate de soude l'élimination urinaire suit une courbe décroissante pendant 26 ou 28 jours. A ce moment-là on ne trouve plus que des traces d'arsenic dans l'urine, tandis que dans les 24 premières heures 36 milligrammes d'arsenic métalloïdique ont été éliminés (Imbert et Badel). Après une série d'injections hypodermiques, on trouve de l'arsenic dans la peau, les poils, les poumons, les os, le tissu cellulaire, le foie, les reins, la rate, les muscles, le sang (Badel).

Dans un travail récent (juin 1922), L. Mathieu estime que l'élimination des cacodylates est très rapide, leur voie d'élimination prépondérante étant la voie urinaire, et « l'émonctoire intestinal ne participant que pour une part tout à fait minime à leur excrétion ». L'arsenic des arsénobenzènes présenterait au contraire, d'après cet auteur, la particularité inverse. L'excrétion arsenicale a été recherchée dans les urines et les fèces de sujets traités par injections intra-veineuses de cacodylate de Na et d'arsénobenzènes à doses élevées.

Quoi qu'il en soit tout cela ne nous apprend rien sur l'élimination intestinale de l'arsenic, car nous ne nous arrêterons pas davantage aux conclusions erronées de Fischer et Hoppe exposées au chapitre premier.

Aussi avons-nous procédé à l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE VIII

Chien n° XIV. — Noir et feu ; poids : 12 kilogr.

Intervention opératoire après anesthésie morphine-chloroforme (0 gr. 12 de morphine) :

- a) ligature sous-duodénale ;
- b) ligature iléo-cœcale.

Injection intra-musculaire dans la cuisse droite de 2 gr. de cacodylate de soude (dans 10 cc. d'eau distillée).

Sacrifice de l'animal 40 heures après.

On prélève :

65 gr. gros intestin (70 gr.),
65 gr. intestin grêle (300 gr.),
Contenu gros intestin,
Contenu intestin grêle,
Pancréas,
Reins,
Point d'injection.

La muqueuse intestinale est tuméfiée dans son ensemble, présentant des extravasations sanguines.

On opère la destruction des viscères par le procédé nitro-sulfurique de Denigès dont voici la technique générale :

« Dans une capsule de porcelaine de 2 litres (capsule *a*), on met :

Acide azotique à 40° B.....	160 cc.
Permanganate de potasse à 1 %...	2 cc.

pour 200 cc. de substance à détruire en fragments grossiers.

Chauffer au Bunsen, la capsule étant posée sur un disque de tôle de 2 à 3^{mm} d'épaisseur, de 11 à 12^{cm} de diamètre, et perforé au centre d'un orifice de 4 à 5^{cm} de diamètre.

Au début, il se produit une mousse abondante ; parfois on est obligé de la briser avec un agitateur, ou d'enlever le feu. 1/4 d'heure ou 1/2 heure après, la désagrégation est complète.

Une fois tout vestige de la pièce traitée disparu, ajouter 160 cc. d'eau distillée. Ébullition douce pendant une dizaine de minutes. Enlever le feu et faire flotter la capsule sur l'eau froide dans une grande terrine. Il se produira une solidification des graisses nageant dans un liquide.

Décanter le liquide dans un entonnoir sur un petit tampon de « laine de verre », en recevant le produit dans une capsule de 2 litres (capsule *b*).

Verser sur le résidu graisseux de la capsule *a* 80 cc. d'eau bouillante. Agiter jusqu'à fusion et division complète de la graisse dans l'eau. Faire refroidir comme pour la première fois. Décanter comme pour la première fois sur le même tampon de laine de verre. Répéter une seconde fois cette opération à l'eau

bouillante. Laver enfin avec 40 cc. d'eau froide à deux reprises.

Tous les liquides de décantation et de lavage étant recueillis dans la même capsule *b* :

Ajouter 8 cc. d'acide sulfurique pur. Couvrir d'un entonnoir en verre à bout coupé. Porter à l'ébullition jusqu'à concentration à 200 cc. Pour cela on dépasse au feu cette concentration, puis on décante le liquide dans un récipient jaugé et on complète avec de l'eau qui rincera d'abord la capsule.

Dans ces conditions, 1 cc. de liquide représente exactement 1 gramme de la substance primitive organique.

Cette première destruction étant terminée, pour aboutir à une destruction définitive, on prendra un volume donné du liquide de première destruction, par exemple, 100 cc. correspondant à 100 gr. de substance organique.

Dans une capsule de porcelaine de 1 litre, mettre :

100 cc. de liquide

16 cc. d'acide sulfurique pur.

Couvrir avec un entonnoir et porter à une douce ébullition. A un certain moment, les vapeurs nitreuses cessent d'apparaître, la masse tend à devenir brune et à se boursoufler, cependant que des fumées bleues se montrent.

A ce moment, enlever le feu, soulever l'entonnoir avec une pince, faire couler en filet le long des parois de la capsule et tout autour 10 cc. d'acide nitrique. Un torrent de vapeurs nitreuses se dégage. On attend que l'effervescence cesse, puis on chauffe de nouveau jusqu'à boursoufflement et dégagement de fumées blanches. On réitère une fois cette opération, puis on en effectue une troisième avec seulement 5 cc. d'acide nitrique. On chauffe alors le mélange, une fois couvert, jusqu'à ce qu'il soit d'un jaune brun.

A ce moment, on introduit par l'orifice du grand entonnoir un entonnoir de Joulie à longue tige capillaire, et avec un flacon siphon qu'on penche plus ou moins, on fait tomber goutte à goutte et d'une manière continue de l'acide nitrique dans le liquide brun ou noir de la capsule maintenue au voisinage de l'ébullition, 40 à 60 gouttes par minute au début, puis de plus en plus lentement jusqu'à décoloration complète du liquide. A ce moment, il doit rester environ 12 à 15 cc. Après refroidissement, il sera addi-

tionné de 70 cc. d'eau, porté à l'ébullition et refroidi, puis ramené par addition d'eau à 100 cc.

A ce stade terminal, 1 cc. de liquide représente 1 gr. de matière organique primitive. »

L'analyse quantitative a donné les résultats suivants :

	En arsenic.		En cacodylate.
Gros intestin.....	0 gr. 08		0 gr. 15 environ.
Intestin grêle.....	0 gr. 26		0 gr. 45 —
Contenu gros intestin..	0 gr. 02		0 gr. 035 —
Contenu intestin grêle.	0 gr. 095		0 gr. 18 —
Pancréas.....	0 gr. 10		0 gr. 19 —
Reins.....	0 gr. 23		0 gr. 45 —
Point d'injection.....	0 gr. 18		0 gr. 35 —

Les recherches et les dosages ont été effectués à la fois au moyen du réactif de Bougault et par la méthode habituelle de l'appareil de Marsh.

Nous voyons donc en considérant les résultats obtenus que l'élimination de l'arsenic par l'intestin grêle et le gros intestin est réelle. L'intestin grêle semble éliminer le médicament d'une façon plus abondante, mais en réalité si on considère la surface de l'intestin grêle par rapport à celle du gros intestin, on s'aperçoit que l'élimination n'est pas plus considérable proportionnellement.

Nous constatons également l'élimination pancréatique de l'arsenic qui n'est pas négligeable, et sa localisation au niveau du rein en assez grande quantité.

Enfin, nous voyons que l'absorption du cacodylate de soude à hautes doses en injections intra-musculaires n'est pas extrêmement rapide, puisque 40 heures après nous retrouvons un sixième de la dose au point d'injection.

Bi-iodure de Mercure.

L'élimination du mercure se fait par les reins, les glandes salivaires, mammaires, intestinales (Arnozan et Carles, Manquat). Le foie, d'après ces auteurs, élimine également une forte proportion de mercure et c'est par la bile qu'arriverait en grande partie le mercure que l'on trouve avec les matières fécales et qui, dans les cas de grave intoxication, y apparaît en gouttelettes métalliques.

D'après Lewin, tous les composés mercuriels finissent par se transformer dans l'organisme animal en un albuminate de mercure et c'est sous cette forme qu'ils circulent dans le sang, dissous grâce à la présence des chlorures alcalins. Le mercure est éliminé par l'urine irrégulièrement, par l'estomac, la bile, les glandes intestinales, la salive, le lait, la sueur, très rarement par la peau, sous forme de mercure métallique.

L'élimination du médicament est toujours lente. D'après Mayençon et Bergeret, cités par Chapuis (1897), les sels mercuriels pris en une seule fois et à petites doses sont éliminés promptement et complètement de l'organisme (4 jours suffisent). Pris, pendant un certain temps, même à petites doses, les sels mercuriels mettent plusieurs jours à s'éliminer complètement.

La localisation et la répartition du mercure s'effectuerait par ordre décroissant dans les organes et les tissus suivants : reins, foie, rate, gros intestin, intestin grêle, muscles du cœur et du squelette, poumons, cerveau, glandes salivaires, bile, os. (Lewin).

L'élimination intestinale du mercure est donc admise, croyons-nous, par tous les auteurs. Comme nous l'avons

vu plus haut, la clinique nous en a fourni des preuves abondantes et les travaux anatomo-pathologiques de Almqvist en particulier, nous ont montré la présence indiscutable du mercure dans l'intestin à la suite d'intoxication mercurielle. Cependant, nous avons voulu faire une expérience de contrôle et par une méthode rigoureuse, démontrer expérimentalement l'élimination de ce médicament par la muqueuse intestinale.

Voici l'exposé de nos recherches :

EXPÉRIENCE IX

Chien n° XV. — Blanc et noir; poids : 15 kilogr.

Intervention opératoire après anesthésie morphine-chloroforme :

- a) ligature sous-duodénale;
- b) ligature iléo-cœcale.

Injection intra-musculaire dans la cuisse gauche de 0 gr. 90 de bi-iodure de mercure (dans 10 cc. d'eau distillée).

Sacrifice de l'animal 48 heures après.

On prélève :

- 60 gr. gros intestin (poids total),
- 60 gr. intestin grêle (270 gr.),
- Contenu gros intestin,
- Contenu intestin grêle,
- Reins,
- Pancréas,
- Point d'injection,
- Bile.

La muqueuse intestinale présente de nombreuses extravasations sanguines et le gros intestin présente des ulcérations de petites dimensions (colite mercurielle).

L'urine n'a pas été recueillie.

Destruction des viscères par le procédé Denigès.

La recherche du mercure dans les viscères est particulièrement difficile ; ce métal se volatilisant en effet à la température ordinaire risque de disparaître complètement sous l'action de la température élevée nécessaire pour la destruction. Dans ces conditions, il ne faut pas s'étonner des résultats de l'analyse, la presque totalité du mercure ayant disparu pendant les opérations de destruction. Il serait nécessaire pour avoir des résultats précis d'établir rigoureusement un coefficient de perte.

L'analyse a fourni les résultats suivants :

Gros intestin	traces
Intestin grêle	0
Contenu gros intestin.....	traces
Contenu intestin grêle.....	0
Reins	traces
Pancréas	0
Point d'injection.....	0
Bile.....	0

Les recherches chimiques ont été effectuées au moyen de l'iodure de potassium.

Pour les raisons mentionnées plus haut, nous ne pouvons tenir compte des résultats négatifs, mais du moins, confirmant ce que la clinique nous a appris, nous pouvons affirmer l'élimination mercurielle au niveau du gros intestin.

N.-B. — Nous croyons savoir que pour rechercher le mercure dans les viscères et obtenir des résultats exacts, il conviendrait d'employer la méthode de Merget. Opérant à froid par ce procédé, le métal ne se perd pas. C'est la méthode que nous emploierons dorénavant dans nos expériences ultérieures. Elle est décrite en détail dans la thèse de J. Carles : Les abcès de fixation (Bordeaux, 1902-03), p. 138.

Acétate de Plomb.

D'après Manquat l'élimination de ce produit est lente parce que le plomb se dégage difficilement des cellules. L'élimination biliaire semble la plus importante (Prévost et Binet). Une partie du plomb contenu dans la bile est absorbée de nouveau, une autre partie est expulsée avec les fèces sous forme de sulfure insoluble. Le plomb s'élimine encore par les urines, le lait et dans une très faible mesure par la salive.

Dans l'intoxication aiguë on aura toutes chances de retrouver le plomb dans l'intestin et dans le foie (Barthe). Dans l'intoxication chronique on le retrouvera surtout dans le foie et les reins (Barthe) et aussi dans les organes kératiniques, cheveux, barbe, ongles (G. Meillère).

J. Carles a fait d'intéressantes expériences sur l'élimination du plomb, à propos des abcès de fixation. Ne recherchant pas spécialement l'élimination intestinale du médicament, ses animaux n'avaient subi aucune intervention opératoire comme celle que nous avons préconisée. Cependant nous croyons devoir rapporter les résultats obtenus, susceptibles de nous intéresser.

Injectant par voie sous-cutanée, chez un petit chien de 3 kilogr., 0 gr. 14 d'acétate neutre de plomb en sept jours, Carles trouve après le sacrifice de l'animal :

30 gr. cerveau.....	0
30 gr. intestin.....	0
30 gr. foie.....	traces impondérables.
30 gr. reins.....	traces.

D'autre part, chez un autre chien auquel il fait absor-

ber 0 gr. 14 de minium en sept jours, Carles obtient les résultats suivants :

26 gr. sang.....	0
26 gr. cerveau.....	traces impondérables.
26 gr. intestin.....	traces impondérables.
26 gr. foie.....	0 gr. 003

Remarquons en passant que la faible quantité de plomb retenue par l'intestin démontre que lorsque ce médicament pénètre dans l'organisme par la voie intestinale, il ne fait que passer à ce niveau sans y séjourner.

Chez un autre chien ayant absorbé en vingt jours 2 gr. de minium, le même auteur constate deux mois après cessation de l'ingestion, les résultats suivants fournis par l'analyse :

25 gr. cerveau	0 gr. 0025 (sulfure de plomb).
25 gr. foie	0 gr. 002
20 gr. reins	traces impondérables.
25 gr. intestin.....	0 gr. 002

Nous avons noté la présence de traces impondérables de plomb dans l'intestin du chien précédent en cours d'intoxication subaiguë. L'intestin de ce chien en contient bien davantage et cependant l'animal n'en absorbait plus depuis deux mois. D'après Carles, c'est une nouvelle preuve de la mobilisation du plomb primitivement absorbé et il pense qu'il se produit pour le plomb des phénomènes d'absorption et d'élimination comparables à ceux que Stassano a décrits pour le mercure, l'arsenic, le manganèse, la strychnine, et Kobert pour les sels de fer. « Les globules blancs, dit-il, ne se borneraient pas à transporter le poison dans les viscères : au bout d'un certain temps, d'autres leucocytes s'en chargeraient à nouveau pour l'éliminer par la voie intestinale. La présence tardive d'une notable proportion de plomb dans les tuniques intestinales constitue en faveur de cette hypothèse une présomption de premier ordre. Cette constatation vient encore à l'appui des recherches classiques de Dixon-Mann, qui font considérer depuis

longtemps la voie intestinale comme la voie d'élimination la plus importante chez les saturnins. »

Remarquons, en outre, que chez les chiens en expérience, Carles pratiquait en même temps un abcès de fixation dans lequel se localisait la plus grande partie du plomb. Peut-être est-ce là la raison de la faible quantité trouvée dans les intestins et les autres viscères.

D'autre part, existe-t-il du plomb normal dans l'organisme ? Fauconnier (de Limoges, 1914) prétend qu'il existe bien à l'état de traces et semblerait l'avoir confirmé par de nombreuses expériences. C'est ainsi qu'il a trouvé les résultats suivants chez des hommes ou des femmes non suspects de saturnisme :

Foie.....	0 gr. 005	de plomb	p. 1000
Cerveau	0 gr. 0021	»	»
Reins.....	0 gr. 0023	»	»

Nous nous contentons d'enregistrer ces travaux et voulant chercher à établir la réalité de l'élimination intestinale du plomb, nous avons fait l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE X.

Chien n° XIII. — Noir et feu; poids : 15 kilogr.

Intervention après anesthésie morphine-chloroforme.

- a) ligature sous-duodénale;
- b) ligature iléo-cæcale.

Injection intra-musculaire dans la cuisse droite de 1 gr. d'acétate neutre de plomb (dans 10 cc. d'eau distillée).

Sacrifice de l'animal, qui ne présente aucun trouble objectif, 56 heures après.

On prélève :

35 gr. gros intestin.....	70 gr.
Contenu gros intestin.	
35 gr. intestin grêle	330 gr.
Contenu intestin grêle.	
30 gr. reins	60 gr.
50 gr. foie.....	400 gr.
Pancréas	
Glandes salivaires.	
Bile.	
Point d'injection.	
(L'urine n'a pu être recueillie).	

Destruction des viscères par le procédé Geneuil.

L'analyse quantitative nous donne les résultats suivants :

Gros intestin.....	traces.
Intestin grêle	traces.
Contenu gros intestin....	traces impondérables.
Contenu intestin grêle ...	traces impondérables.
Reins.....	traces.
Foie.....	traces sensibles.
Pancréas	traces.
Glandes salivaires.....	traces impondérables.
Bile	traces sensibles.
Point d'injection	0 gr. 95.

L'analyse quantitative a été effectuée par colorimétrie au moyen de l'iodure de potassium. Les solutions examinées (sauf le point d'injection) renfermaient assez peu de plomb pour ne pas donner de précipité avec ce réactif, mais de simples colorations jaunes plus ou moins accentuées.

Les conclusions à tirer de cette expérience sont les suivantes :

1° En injections intra-musculaires, l'absorption de l'acétate neutre de plomb, et probablement des sels de plomb en général, est presque nulle, puisque 56 heures après l'injection on retrouve la presque totalité du médicament au point injecté.

2° Il se produit une imprégnation de l'organisme, à la suite de l'absorption du plomb, puisqu'on a pu déceler ce métal dans tous les organes analysés.

3° L'élimination est extrêmement lente puisqu'on ne retrouve le médicament qu'à l'état de traces après 56 heures.

4° Le foie est l'organe qui paraît renfermer le plus de plomb.

5° Enfin, il est incontestable que l'intestin grêle et le gros intestin sont une voie d'élimination pour ce médicament, voie dont l'importance ne peut être déterminée.

Sous-nitrate de Bismuth.

Les sels de bismuth étant généralement insolubles, on conçoit que leur absorption et leur élimination par conséquent soient malaisément démontrées. Aussi nous allons nous contenter d'exposer les opinions des auteurs qui ont parlé de la question et nous émettrons, ensuite, notre idée personnelle, *a posteriori*.

Dragendorff (1886) dit : « Nous ignorons complètement quelle est la transformation que subit le sel bismuthique dans l'économie et quelle est la nature du composé qui est absorbé. Orfila paraît avoir démontré que le bismuth administré sous forme d'azotate basique est partiellement absorbé, car il a retiré ce métal du foie, de la rate et de l'urine. Federmayer, à la suite de préparations bismuthiques (même en injections sous-cutanées), a également trouvé du bismuth dans la cendre du foie, de l'estomac, des os, des fèces, de l'urine et de quelques glandes. Après l'administration de faibles doses par la bouche, Steinfeld n'a pu découvrir de bismuth dans l'urine (la muqueuse intestinale étant intacte), mais il en a trouvé après l'emploi de fortes doses. Lubinsky a constaté chimiquement la présence du bismuth dans la salive et dans l'épithélium de la muqueuse buccale. Mais il est certain que la majeure partie de l'azotate basique de bismuth, pris comme médicament est éliminé avec les fèces, sous forme de sulfure noir. »

J. Ogier (1889) prétend qu'on peut aussi retrouver le bismuth dans les divers organes ou produits de sécrétion.

« On en a constaté la présence, dit-il, dans la salive, l'urine, le foie et les os... »

D'après Kunckel (1899), « le foie ne renferme que rarement d'assez grandes quantités de bismuth, ainsi qu'il apparaît quand tout l'intestin est rempli de sulfure ; la bile n'en contient jamais... »

Pour Lewin (1903), « la plus grande partie s'élimine par l'intestin où le bismuth prend la forme sulfurée, et s'élimine par les fèces sans absorption marquée ; sur les lésions il forme des albuminates solubles qui peuvent être absorbés. »

Manquat estime qu'après l'ingestion de sous-nitrate de bismuth, une très minime quantité est absorbée et éliminée par diverses sécrétions (urine, salive, bile). Une certaine proportion serait fixée dans les tissus, en particulier dans le foie, les reins, la rate (Dalché et Villejean).

En réalité, nous observons, avec Barthe, que presque tous les auteurs que nous venons de citer successivement ne font sans doute que répéter ce qui a été déjà dit avant eux sur la même question et qu'ils n'apportent aucun document précis, aucun résultat analytique sur la localisation du bismuth dans les différents organes et sur son élimination.

D'ailleurs, on n'a pu étudier que le bismuth absorbé par ingestion et non en injections intra-musculaires, le médicament n'ayant jamais été employé par cette dernière voie. A la rigueur peut-on admettre que dans sa transformation en sulfure noir une très faible partie du bismuth est absorbée. En effet, comme le font remarquer Arnozan et Carles, sauf un cas unique de W. Dubreuilh qui a observé une éruption scarlatiniforme, le bismuth à l'usage interne n'a jamais donné lieu à des accidents toxiques ; on a même pu prendre impunément la dose fantastique de 20 grammes par jour de sous-nitrate pendant quatre-vingt jours, soit au total 1.600 grammes (Mathieu). Mais ces mêmes remèdes, saupoudrant des surfaces ulcérées

étendues, ont souvent déterminé des phénomènes graves : stomatite, liseré noir violacé des gencives, tatouage des joues, anémie, escarres, néphrite (Arnozan et Carles).

Ces faits cadrent bien avec l'observation clinique de Savariaud rapportée au chapitre I et avec la constatation de Lewin au sujet de la formation dans ces conditions d'albuminates solubles absorbables.

Quoiqu'il en soit, voulant rechercher si le bismuth injecté dans l'organisme était absorbé et s'éliminait, nous avons procédé à l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE XI.

Chien n° XII. — Marron ; poids : 17 kilogr.

Après anesthésie morphine-chloroforme, on pratique :

- a) ligature sous-duodénale ;
- b) ligature iléo-cœcale.

Injection de 2 gr. de sous-nitrate de bismuth dans chaque cuisse, en suspension dans l'eau distillée (10 cc.).

Sacrifice de l'animal, qui ne présente aucun trouble, 56 heures après.

Les viscères sont normaux, mais au point d'injection on retrouve le médicament injecté sous forme d'une pâte blanchâtre insérée en plein muscle.

Nous présumons que le bismuth n'a pas été absorbé. Cependant nous prélevons :

60 gr. gros intestin	Poids total.
Contenu gros intestin.	
60 gr. intestin grêle	330 gr.
Contenu intestin grêle.	
60 gr. foie	450 gr.
45 gr. reins	90 gr.
Pancréas.	
Glandes salivaires.	
Urine.	
Point d'injection.	

Après destruction par le procédé Geneuil, nous ne retrouvons aucune trace de bismuth dans les différents

viscères : la totalité du médicament est retrouvée au point d'injection.

Les recherches ont été effectuées au moyen de l'iodure de potassium.

Que conclure de cette expérience négative ?

L'absorption se serait-elle effectuée ultérieurement ? C'est là une hypothèse qui n'est pas vérifiable expérimentalement, un animal ne pouvant vivre plus de 56 heures dans les conditions où nous le plaçons. En tout cas, cela paraît peu probable.

En conséquence, nous pouvons nier l'absorption et l'élimination du sous-nitrate de bismuth et probablement aussi des sels bismuthiques généralement employés lorsqu'ils sont introduits dans l'organisme par la voie intramusculaire.

Salicylate de Soude.

On a toujours pensé que l'élimination du salicylate de soude était très rapide et que ce médicament ne séjournerait que fort peu de temps dans l'organisme : aussi l'administration du salicylate dans une crise de rhumatisme articulaire aigu par exemple doit-elle être continue et fréquente, afin que l'organisme en soit imprégné sans arrêt.

Tous les auteurs sont d'accord sur la rapidité de l'élimination du médicament : ils estiment que celle-ci se fait par l'urine et la bile (Arnozan et Carles), et en outre par la salive, la sueur, le mucus (Manquat). On le constate dans l'urine quelques minutes après l'ingestion de 1 gr. de salicylate de soude (Rabuteau) ; 8 minutes (Bâlz) ; 10 minutes (G. Sée) ; 15 minutes (M^{lle} Chopin) ; 25 minutes (Byasson). 63 % de la dose ingérée s'éliminerait par l'urine (Faser et Friedberger). La durée totale de l'élimination varierait entre 20 et 48 heures (Manquat). D'autres auteurs estiment que l'élimination se produit également par les organes digestifs et sécrétoires (Barthe). Enfin, d'après Gaetano Vinci (1906), dans les cas d'intoxication observés chez les animaux, l'acide salicylique se trouverait répandu dans tous les organes, surtout dans les organes digestifs et sécrétoires. Les recherches de Breton, Bruyant et Mézie ont été négatives quant à l'élimination intestinale et biliaire de ce médicament.

Pour rechercher expérimentalement les voies d'élimination du salicylate de soude, nous avons effectué les expériences suivantes :

EXPÉRIENCE XII

Chien n° V. — Blanc; poids : 15 kilogr.

Intervention opératoire après anesthésie morphine-chloroforme.

- a) ligature sous-duodénale de l'intestin grêle;
- b) ligature iléo-cœcale.

Injection intra-musculaire (cuisse droite) de 3 gr. de salicylate de soude en solution dans 12 cc. d'eau distillée. (Manquat prétend que la dose mortelle pour le chien est de 1 gramme pour 5 kilos d'animal.)

Sacrifice de l'animal 6 heures après.

On prélève :

- 50 gr. intestin grêle (poids total 300 gr.)
- 50 gr. gros intestin.
- 50 gr. reins.
- 35 gr. pancréas.
- 10 gr. glandes salivaires.
- 20 cc. urine
- 10 cc. bile.

Point d'injection.

On pratique, au moyen du perchlorure de fer, la recherche directe du médicament au niveau de la muqueuse de l'intestin grêle : la réaction est négative.

La réaction est également négative au niveau de la muqueuse du gros intestin.

L'urine donne une réaction fortement positive.

La bile donne également une réaction positive.

Nous recherchons le médicament dans les viscères par la méthode suivante :

- a) pulpage des viscères
- b) traiter par $\text{SO}_4 \text{H}^2$ à 1/10^e.
- c) reprendre par l'éther
- d) décantier
- e) recherche du salicylate dans le liquide.

Toutes les réactions effectuées sont négatives.

Avec une même proportion de viscères, nous faisons alors une simple macération de 24 heures dans l'eau distillée, après pulpage.

Toutes les réactions sont également négatives, sauf pour le point d'injection qui donne une réaction positive.

EXPÉRIENCE XIII

Chien n° IX. — Noir et blanc ; poids : 12 kilogr.

Intervention opératoire après anesthésie morphine-chloroforme :

- a) ligature sous-duodénale ;
- b) ligature iléo-cœcale.

Injection intra-musculaire (cuisse droite) de 2 gr. 50 de salicylate de soude, en solution dans 8 cc. d'eau distillée.

Sacrifice de l'animal 6 heures après.

On prélève :

- 50 gr. intestin grêle (350 gr.),
- 50 gr. gros intestin (80 gr.),
- 50 gr. foie (350 gr.),
- 55 gr. reins (110 gr.),
- Pancréas,
- Glandes salivaires,
- Point d'injection,
- Urine (150 cc.),
- Bile.

La recherche directe sur la muqueuse de l'intestin grêle est négative. Il en est de même pour la muqueuse du gros intestin.

L'urine donne une réaction fortement positive.

La bile donne également une réaction positive.

La technique suivante (Barthe) est employée pour la recherche dans les viscères :

- a) pulpage
- b) macération 24 heures dans l'eau acidulée par HCl.
- c) filtration et évaporation à 30 - 40°
- d) agitation du résidu avec éther de pétrole

e) dans le liquide décanté, ajouter lessive de soude jusqu'à neutralité

f) pratiquer la réaction au perchlorure de fer.

Les recherches effectuées sont négatives pour tous les viscères, y compris le point d'injection.

Que conclure de ces deux expériences ? Ne retrouvant pas trace du médicament injecté dans les viscères, on peut penser que ce n'est pas là pour ce corps une voie d'élimination, et nous serions disposé à admettre que le salicylate de soude s'élimine très rapidement par les reins et en presque totalité, une partie du médicament cependant passant dans la bile.

Des expériences ultérieures nous permettront sans doute d'éclaircir la question et d'émettre une affirmation précise sur l'élimination du salicylate de soude.

Électrargol.

D'après Lewin « l'élimination des sels d'argent se ferait par les reins et l'intestin, et en cas d'injection sous-cutanée par l'estomac. »

Au dire de Cohn, 45 minutes après l'injection intraveineuse d'argent colloïdal, il n'en existe plus dans le sang, et déjà après la troisième minute, on retrouve l'argent précipité dans presque tous les organes des animaux en expérience. Il n'y séjourne d'ailleurs pas longtemps (Beyer) « sauf peut-être dans la rate, les reins, l'intestin. Toutes ces constatations auraient besoin d'être vérifiées. »

D'après Klimmer l'élimination de l'argent colloïdal se ferait par l'intestin et serait complète au bout d'un mois.

Toutes ces opinions sont plus ou moins confuses et plus ou moins concordantes. Nous retiendrons seulement que Joseph Langer, expérimentant d'une façon précise, n'a pu retrouver l'argent colloïdal dans la sécrétion intestinale.

Nous avons contrôlé ses recherches par les expériences suivantes :

EXPÉRIENCE XIV

Chien n° VII. — Épagneul blanc et feu ; poids : 15 kilogr.

Après anesthésie morphine-chloroforme, on pratique :

- a) une ligature sous-duodénale ;
- b) une ligature iléo-cœcale.

Injection dans la cuisse droite de 10 cc. d'électrargol.
Sacrifice 24 heures après.

On prélève :

50 gr. intestin grêle (280 gr.),
Contenu intestin grêle,
60 gr. gros intestin (poids total),
Contenu gros intestin,
50 gr. reins,
50 gr. foie,
Pancréas.
Bile,
Urine,
Point d'injection,

Destruction des viscères par le procédé Geneuil.
Toutes les recherches ont été négatives.

Protargol.

Nous savons que les solutions de Protargol ne sont précipitées ni par l'albumine, ni par NaCl, ni par les acides ou les bases dilués.

Du fait de n'être pas précipité par les constituants des liquides de l'économie, nous avons pensé que ce médicament serait peut-être plus facilement décelable dans les différents viscères.

Nous avons effectué l'expérience suivante :

EXPÉRIENCE XV

Chien n° X. — Jaune et blanc; poids : 10 kilogr.

Après anesthésie morphine-chloroforme, on pratique:

- a) une ligature sous-duodénale ;
- b) une ligature iléo-cœcale.

Injection dans la cuisse gauche de 0 gr. 50 de protargol (dans 10 cc. d'eau distillée).

Sacrifice de l'animal 7 heures après.

On prélève :

50 gr. intestin grêle (275 gr.),
Contenu intestin grêle,
70 gr. gros intestin (poids total),
Contenu du gros intestin,
50 gr. foie,
60 gr. reins,
Pancréas.
Glandes salivaires.
Bile,
Urine.
Point d'injection.

Destruction des viscères par le procédé Geneuil.

Toutes les recherches pour déceler l'argent ont été négatives.

Que conclure de ces deux expériences ? A vrai dire pas grand'chose, puisque les médicaments injectés semblent s'être volatilisés. Ils sont absorbés et assez rapidement, mais par où se fait l'élimination ? Peut-être ces corps subissent-ils dans l'organisme des modifications qui nous échappent. Toujours est-il que nous pouvons seulement conclure que l'élimination intestinale de l'argent sous les deux formes employées est négative, ce qui confirme d'ailleurs les expériences de Joseph Langer.

Atropine.

L'absorption de cet alcaloïde est très rapide, son élimination aussi : elle s'effectue en totalité entre 10 heures et 20 heures (Manquat). Les auteurs signalent seulement qu'elle passe en nature dans l'urine : il n'est pas question de l'élimination intestinale.

Comme animal d'expérience, nous avons choisi le lapin, les animaux herbivores présentant une certaine immunité vis-à-vis de l'atropine, et pouvant supporter sans succomber des doses assez fortes.

Voici la relation de notre expérience :

EXPERIENCE XVI

Lapin n° I. — Poids : 1 kil. 500.

Anesthésie à l'éther.

- a)* Ligature sous-duodénale de l'intestin grêle.
- b)* Ligature au niveau de la valvule iléo-cœcale.

Injection dans la cuisse droite de 8 cc. d'une solution d'atropine (sulfate neutre) représentant 8 milligrammes de médicaments.

L'animal présente au réveil des symptômes d'intoxication : dilatation pupillaire considérable et insensibilité à la lumière, excitation, tremblement, spasmes cloniques des muscles des membres, respiration courte et précipitée.

Sacrifice de l'animal 17 heures après.

On prélève :

Estomac, foie, reins, gros intestin, intestin grêle, point d'injection. Le pancréas n'a pu être prélevé.

Pour rechercher l'alcaloïde, nous employons la technique suivante, conseillée par M. le Professeur Barthe :

- a) Broyage des matières organiques ;
- b) Ajouter de l'acide tartrique jusqu'à réaction acide ;
- c) Faire macérer dans l'eau distillée pendant 24 heures, en agitant de temps en temps ;
- d) Filtrer la masse sur la gaze, puis sur un filtre ;
- e) Agiter avec éther de pétrole ou ligroïne le filtrat, pour le débarrasser des graisses ;
- f) Décanter le liquide et dans le liquide clair ajouter du bi-carbonate de soude jusqu'à réaction alcaline ;
- g) Reprendre pur l'éther ou le chloroforme ;
- h) Évaporer à siccité ;
- i) Reprendre le résidu chloroformique par quelques gouttes d'eau acidulée par Hcl ;
- j) Évaporer avec ménagement et reprendre par l'eau distillée.

Le liquide ainsi obtenu est prêt à être employé pour l'expérimentation physiologique.

Connaissant en effet la difficulté de la recherche chimique des alcaloïdes dans ces conditions, nous avons recours à la recherche physiologique, très sensible, et qui nous donne des résultats pouvant être considérés comme certains.

Nous avons donc pratiqué l'essai physiologique de nos liquides sur la pupille du chat. En effet, d'après Donders, la réaction est sensible encore avec une goutte d'une solution à 1/130.000^e.

Nous avons expérimenté sur deux animaux pour plus d'exactitude et le tableau suivant résume l'expérience :

	CHAT N° 1	CHAT N° 2
Estomac.....	Réaction immédiate + + persistant plu- sieurs minutes.	Réaction positive + +
Rein.....	Réaction négative.	Réaction négative.
Foie.....	Réaction négative.	Réaction négative.
Gros intestin.....	Réaction immédiate + durée : quelques secondes.	Réaction positive faible
Intestin grêle.....	Réaction immédiate + durée : quelques secondes.	Réaction positive faible
Point d'injection.....	Réaction négative.	Réaction négative.

Auparavant nous avons effectué la recherche de l'alkaloïde au moyen du réactif de Tanret. Les résultats obtenus nous ont semblé trop imprécis pour que nous croyions devoir les rapporter.

Ainsi donc, nous pouvons conclure de cette expérience que l'atropine injectée dans une masse musculaire est encore décelable dans certains viscères 17 heures après l'injection. Cet alkaloïde s'élimine par l'estomac principalement, mais aussi par le gros intestin et l'intestin grêle.

Esérine.

L'absorption de cet alcaloïde est rapide. Les auteurs prétendent qu'il s'élimine par la salive et par la bile. L'urine n'en contient pas de traces.

Deux ou trois milligrammes font, paraît-il, périr un chat, quatre à cinq milligrammes, un chien. Ce que nous pouvons toujours affirmer, c'est que 0 gr. 02 n'incommode pas autrement un lapin. C'est en effet cet animal que nous avons choisi pour l'expérimentation.

EXPÉRIENCE XVII

Lapin n° II. — Poids : 1 k. 250 gr.

Anesthésie à l'éther.

- a) ligature sous-duodénale de l'intestin grêle ;
- b) ligature au niveau de la valvule iléo-cœcale.

Injection dans la masse musculaire de la cuisse droite de 2 cc. d'une solution d'esérine, représentant 0 gr. 02 de l'alcaloïde.

L'animal présente du myosis 5 minutes après l'injection et à son réveil de la paralysie motrice transitoire.

Sacrifice de l'animal 8 heures après.

On prélève :

Estomac, foie, reins, gros intestin, intestin grêle, glandes salivaires, point d'injection.

Nous n'avons pu prélever le pancréas

Pour isoler l'alcaloïde nous employons la méthode précédemment décrite pour l'atropine.

La recherche physiologique est effectuée sur la pupille du cobaye albinos que des expériences antérieures préliminaires nous avaient fait considérer comme très sensible à l'action de l'ésérine.

Nous avons obtenu les résultats suivants :

	Cobaye N° 1	Cobaye N° 2
Estomac	Réaction négative.	Réaction négative.
Gros intestin	Réaction positive (+)	Réaction positive (+)
Intestin grêle	Réaction négative.	Réaction négative.
Foie	Réaction positive (+)	Réaction positive (+)
Reins	Réact. positive (+ +)	Réact. positive (+ +)
Glandes salivaires. . . .	Réaction positive (+)	Réaction positive (+)
Point d'injection	Réaction négative.	Réaction négative.

Ces réactions se produisent au bout de 3 à 5 secondes et ne persistent pas longtemps. Nous n'avons considéré la réaction comme positive que lorsque la pupille ayant reçu le liquide étant en myosis, la pupille saine restait normalement dilatée, éliminant ainsi les réflexes consensuels.

Nous voyons par conséquent que l'ésérine s'absorbe assez rapidement et s'élimine surtout par les reins. Le foie et les glandes salivaires servent aussi de voie d'élimination. Quant au gros intestin, il joue aussi son rôle éliminateur vis-à-vis de cet alcaloïde, mais dans l'intestin grêle par contre nous n'avons pu le déceler, dans le même temps, c'est-à-dire 8 heures après.

CHAPITRE III

L'élimination de suppléance de l'intestin.

« La muqueuse intestinale, dit Ch. Richet fils, joue un rôle physiologique important dans l'élimination de certaines substances solubles (chlorure de sodium, urée, glucose) : l'intestin est un véritable organe excréteur. Son rôle est évidemment moins considérable que celui du rein, mais n'est point cependant négligeable. Accessoire à l'état normal, l'émonctoire intestinal devient d'une importance extrême dans certaines conditions pathologiques, en particulier dès que le rein est insuffisant à sa tâche. »

Claude Bernard avait déjà noté en effet que si chez un chien on enlevait les deux reins ou si on ligaturait les artères rénales, on provoquait un trouble dans l'économie : l'urée ne pouvant plus s'éliminer par les reins, s'éliminait par l'intestin, ce qui produisait sur la muqueuse, irritée par le contact permanent des sels ammoniacaux, des altérations morbides qui finissaient par amener la mort de l'animal : l'intestin grêle présentait des lésions d'entérite congestive, le gros intestin et l'S iliaque notamment, des escarres et des ulcérations. (Voir page 20.)

Confirmant les expériences de Claude Bernard, la clinique nous montre d'autre part la fréquence des troubles gastro-intestinaux dans l'insuffisance rénale, ce qui s'explique par le passage de l'urée à travers les muqueuses de l'estomac et de l'intestin. En cas d'urémie, l'une des prin-

cipales voies d'élimination des multiples poisons introduits dans l'organisme ou produits par lui se trouvant annihilée ou tout au moins très amoindrie, la muqueuse gastro-intestinale supplée du mieux qu'elle peut à l'absence ou à l'insuffisance d'élimination, mais non sans en souffrir, et l'on peut trouver à l'autopsie des urémiques sur tout le trajet du tube gastro-intestinal des lésions d'intensité variable : simple congestion de l'estomac et de l'intestin grêle, ulcérations et escarres de la partie inférieure du gros intestin et quelquefois de la partie terminale de l'iléon.

Aussi avons-nous été amenés à nous demander si, de même que pour l'urée, la muqueuse intestinale ne jouait pas vis-à-vis des médicaments, le rein ne fonctionnant plus, un rôle de suppléance pour leur élimination, et nous avons repris les expériences de Claude Bernard en poursuivant un but différent.

Avant d'exposer nos travaux personnels sur cette question spéciale, nous croyons devoir rapporter les expériences effectuées par G. Meillère et A. Pettit en vue d'étudier l'élimination du plomb dans ses rapports avec l'état du rein. Ces auteurs ont, en effet, procédé à la recherche de l'influence exercée par l'état du rein sur l'élimination urinaire et sur l'élimination fécale. Pour cela ils étudient comparativement ces deux éliminations chez des animaux sains et chez des animaux atteints de néphrite expérimentale provoquée par une injection de toluylène diamine.

Ils font à chaque animal une injection de 0 gr. 05 de nitrate de plomb dans la masse sacro-lombaire. En dix jours l'élimination fécale qui atteint deux milligrammes chez l'animal sain, monte à 8 milligrammes en moyenne chez l'animal atteint de néphrite expérimentale. L'élimination rénale n'a été que de 1 milligramme chez l'animal sain et de 2 milligrammes en moyenne pour l'animal néphrétique. Donc l'élimination fécale et l'élimination rénale sont un peu plus marquées chez le sujet atteint de né-

phrite que chez le sujet sain, tout en restant d'ailleurs extrêmement faibles dans les deux cas.

Nous avons rapporté ces expériences bien qu'en vérité les conclusions ne nous intéressent pas directement. En effet, il s'agit d'élimination fécale et non d'élimination intestinale, et en second lieu malgré la néphrite expérimentale les reins continuent à éliminer et même davantage.

D'autre part, il nous faut signaler aussi les intéressantes expériences de Maurel et Arnaud. Donnant à des lapins de l'arséniate de soude aux doses de 0 gr. 01, 0 gr. 025, 0 gr. 03 et 0 gr. 035 par kilogramme d'animal, ces auteurs remarquent que les deux premières doses, qui n'ont pas rendu les urines albumineuses, n'ont pas produit la diarrhée, tandis que les deux autres, qui ont rendu les urines albumineuses l'ont provoquée. Dans ces expériences on voit donc que l'arséniate de soude n'a provoqué la diarrhée que lorsque sa dose a été assez élevée pour altérer les reins et probablement diminuer leur perméabilité.

De même dans des expériences comparatives semblables effectuées avec le bi-chlorure de mercure donné par la voie gastrique et par la voie hypodermique, on voit dans l'un et l'autre cas la diarrhée n'apparaître que lorsque la fonction rénale a été troublée et lorsque, peut-on supposer, les reins sont devenus moins perméables.

Ces faits viennent donc à l'appui de l'hypothèse d'après laquelle la diarrhée, dans ces cas, serait un moyen de suppléance destiné à aider la voie rénale dans son rôle d'élimination.

Personnellement, pour mettre indiscutablement en lumière cette fonction de suppléance de l'intestin, nous nous sommes adressé à un médicament qui, nous l'avons constaté, se localisait en majeure partie dans le rein : le citrate de fer. Dès lors, supprimant cette élimination rénale, il était intéressant de savoir quels organes se chargeraient de remédier à cet état de choses.

Aussi avons-nous fait les expériences suivantes :

EXPÉRIENCE XVIII

Chien n° XI. — Épagneul marron et blanc; poids : 18 kilogr.

Intervention opératoire après anesthésie morphine-chloroforme (0 gr. 08 de morphine) :

- a) ligature sous-duodénale;
- b) ligature iléo-cœcale ;
- c) ligature des vaisseaux rénaux au niveau du pédicule rénal.

Injection intra-musculaire dans la cuisse gauche de 1 gr. de citrate de fer (dans 10 cc. d'eau distillée).

Sacrifice de l'animal 9 heures après.

On trouve les reins violacés, durs, et augmentés de volume. On note la présence d'un œdème hémorragique périrénal. Pas d'urine dans la vessie. L'intestin grêle est rempli de matières noirâtres.

On prélève :

60 gr. gros intestin (70 gr.),
60 gr. intestin grêle (370 gr.),
Contenu gros intestin,
Contenu intestin grêle,
50 gr. foie (390 gr.),
125 gr. reins (totalité),
Rate,
Pancréas,
Glandes salivaires,
Point d'injection.

Destruction par le procédé Geneuil.

L'analyse quantitative donne, pour la totalité de chaque organe, les résultats suivants :

Gros intestin.....	0 gr. 05
Intestin grêle.....	0 gr. 09
Contenu gros intestin.....	0 gr. 01
Contenu intestin grêle.....	0 gr. 003
Foie.....	0 gr. 52
Rate.....	0 gr. 045
Pancréas.....	0 gr. 018
Glandes salivaires.....	0 gr. 02
Reins.....	0 gr. 03
Point d'injection.....	0 gr. 17

EXPÉRIENCE XIX

Chien n° XVI. — Noir et feu; poids : 15 kilogr.

Intervention opératoire après anesthésie morphine-chloroforme. Les temps de l'opération ont été les suivants :

- a) ligature sous-duodénale ;
- b) ligature iléo-cœcale ;
- c) décapsulation des reins ;
- d) ligature de l'uretère ;
- e) ligature des vaisseaux rénaux ;
- f) extirpation des deux reins ;
- g) lavage de la cavité péritonéale à l'éther.

Injection intra-musculaire dans la cuisse droite de 1 gr. de citrate de fer (dans 10 cc. d'eau distillée).

Mort de l'animal 24 heures après. Il a présenté des troubles urémiques très accusés (folie urémique) avec ictère grave et atrophie jaune aiguë du foie.

On prélève :

45 gr. gros intestin (50 gr.),
45 gr. intestin grêle (225 gr.),
 Contenu gros intestin,
 Contenu intestin grêle,
50 gr. foie (300 gr.),
 Rate,
 Pancréas,
 Glandes salivaires,
 Point d'injection.

Destruction par le procédé Geneuil.

L'analyse quantitative donne les résultats suivants :

Gros intestin.....	0 gr. 065
Intestin grêle.....	0 gr. 12
Contenu gros intestin.	0 gr. 02
Contenu intestin grêle.	0 gr. 008
Foie	0 gr. 55
Rate.....	0 gr. 18
Pancréas.....	0 gr. 01
Glandes salivaires	0 gr. 001
Point d'injection.....	0 gr. 02

Dans l'expérience XVIII, les vaisseaux rénaux étant liés, les reins contenaient encore du fer, ce qui s'explique par la circulation collatérale très active qui s'établit dans ce cas (vaisseaux extra-rénaux, surrénaux, capsulo-adipeux) et peut-être aussi par l'effort de la circulation lymphatique. Aussi dans l'expérience XIX avons-nous pratiqué la néphrectomie : par ce moyen nous avons du moins la certitude de supprimer, et pour cause, tout fonctionnement rénal.

Considérant les résultats de l'analyse, nous voyons que la suppression de l'émonctoire rénal a amené ainsi que nous le supposions une élimination plus importante du médicament du côté de l'intestin et nous constatons que le gros intestin a suppléé pour une plus grande part que l'intestin grêle, à poids égal, à la déficience du rein. Plus exactement, nous constatons que le gros intestin seul semble avoir rempli ce rôle de suppléance ; en effet, alors que chez les animaux sains on trouvait respectivement dans le gros intestin 3 milligrammes et 16 milligrammes de fer, chez les chiens XI et XVI nous trouvons dans les mêmes temps 0 gr. 05 et 0 gr. 065, quantité proportionnellement considérable. Cette constatation expérimentale s'accorde d'ailleurs avec les faits enregistrés par Claude Bernard et avec la clinique ; nous avons vu en effet que l'urée s'élimine surtout par le gros intestin qui présente des ulcérations et des

escarres, alors que l'intestin grêle présente seulement des lésions congestives.

D'autre part, ce qui frappe davantage quand on considère les chiffres fournis par l'analyse c'est le fait que chez le chien normal, le foie et la rate ne recèlent pas de fer après l'injection du médicament, tandis que chez le chien, dont on a supprimé les fonctions rénales, les mêmes organes en contiennent de grosses quantités. Il doit s'agir probablement d'une particularité du fer : quoi qu'il en soit, lorsque chez un animal auquel on injecte un sel de fer, ou supprime fonctionnellement ou anatomiquement les reins, le médicament injecté va se localiser en masse dans le foie et dans la rate. C'est là un fait particulièrement intéressant qu'il importe de signaler.

Les résultats comparatifs de l'élimination du fer sont condensés dans le tableau suivant :

	Sacrifice 9 h. après l'injection		Sacrifice 24 h. après l'injection	
	Chien n° IV	Chien n° XI (Ligature des vaisseaux rénaux)	Chien n° III	Chien n° XVI (néphrectomie)
Gros intestin	0 gr. 003	0 gr. 05	0 gr. 016	0 gr. 065
Intestin grêle	0 gr. 25	0 gr. 09	0 gr. 05	0 gr. 12
Contenu gros intestin..	»	0 gr. 01	»	0 gr. 02
Contenu intestin grêle.	»	0 gr. 003	»	0 gr. 08
Foie	0	0 gr. 52	0	0 gr. 55
Rate	0	0 gr. 045	0	0 gr. 18
Pancréas	0 gr. 028	0 gr. 018	0	0 gr. 01
Glandes salivaires	0 gr. 095	0 gr. 002	»	0 gr. 001
Reins	0 gr. 30	0 gr. 03	0 gr. 66	»
Point d'injection	0 gr. 185	0 gr. 17	0	0 gr. 03
Urine	0 gr. 008	»	»	»
Bile	0 gr. 025	»	»	»

Ainsi donc, nous avons constaté expérimentalement le rôle de l'intestin comme voie de suppléance de l'élimina-

tion d'un médicament donné. Sans vouloir généraliser le fait à tous les médicaments sans exception, nous basant sur la constatation expérimentale, nous pouvons émettre le principe que l'émonctoire intestinal, important à l'état normal l'est encore davantage lorsque le fonctionnement rénal est supprimé.

CHAPITRE IV

Conclusions générales.

La question de l'élimination des médicaments par la voie intestinale a été jusqu'à présent peu étudiée. Les auteurs qui en parlent dans les ouvrages classiques, s'appuient sur une tradition étayée surtout sur des faits cliniques, mais qui manque d'une base expérimentale précise. En effet, dans l'étude de l'élimination intestinale faite jusqu'ici, les auteurs ne paraissent pas avoir tenu compte des causes d'erreurs que constituent, d'une part, l'apport :

- a) Du suc gastrique et de la sécrétion salivaire ;
- b) Du suc pancréatique ;
- c) De la bile ;

librement déversés dans l'intestin avec tous les produits d'élimination, d'autre part, la réabsorption de ces mêmes produits.

Dans ces conditions, la nécessité s'imposait d'expériences de contrôle, et nous avons réglé une méthode simple, facilement praticable sur les animaux d'expérience (chiens, lapins), qui donne toute garantie quant aux résultats obtenus.

Sous anesthésie générale nous avons pratiqué aseptiquement :

1° Une ligature au catgut sous-duodénale de l'intestin grêle ;

2° Une ligature au catgut au niveau de la valvule iléo-cœcale.

Nous obtenions ainsi, au-dessous de chacune de ces ligatures un intestin isolé, exempt de tout apport dû aux sécrétions sus-jacentes.

Aussitôt l'intervention terminée, nous faisons l'injection intra-musculaire du médicament à étudier. Les animaux étaient sacrifiés au bout d'un temps variant de six à cinquante-six heures, suivant la rapidité de diffusion présumée dans l'organisme du produit injecté. Les ligatures étaient vérifiées et les intestins prélevés en entier, débarrassés de leur contenu et pesés. Puis un volume connu de chacune des deux portions de l'intestin était soumis, soit à la macération aqueuse, dans le cas d'un alcaloïde, soit à la destruction. Les procédés de destruction employés ont été, tantôt le procédé Geneuil, tantôt le procédé Denigès, tantôt le procédé à la potasse.

Les expériences ont porté sur les médicaments suivants : iodure de potassium, bromure de potassium, citrate de fer, bleu de méthylène, bi-iodure de mercure, cacodylate de soude, acétate de plomb, sous-nitrate de bismuth, salicylate de soude, électrargol, protargol, atropine, ésérine.

Nous avons pu constater que :

a) L'intestin grêle et le gros intestin remplissent un rôle d'élimination non douteux, neuf médicaments sur treize ayant été retrouvés dans ces organes.

b) L'intestin grêle et le gros intestin n'éliminent pas au même degré tous les médicaments et n'éliminent pas tous les médicaments : cette sélection traduit une participation active de la muqueuse intestinale et montre que ce n'est pas là un phénomène passif.

c) L'élimination de l'intestin grêle et l'élimination du gros intestin sont nettement séparées, chacune éliminant pour son propre compte.

d) D'une façon générale, le gros intestin, à poids égal, semble éliminer davantage que l'intestin grêle, sauf pour le fer (dans les conditions normales).

Donc, la muqueuse intestinale élimine les médicaments. Son rôle est évidemment moins considérable que celui du rein dans la plupart des cas, mais il est loin d'être négligeable.

Nous avons remarqué, d'autre part, que l'émonctoire intestinal acquiert une importance plus considérable lorsque la fonction rénale est supprimée. C'est ainsi que chez des chiens dont nous avons lié les vaisseaux rénaux ou sur lesquels nous avons pratiqué la néphrectomie, nous avons constaté une élimination beaucoup plus considérable du gros intestin, après l'injection à l'animal de citrate de fer. Cet organe qui n'éliminait chez un animal sain qu'une proportion infime du médicament éliminait chez l'animal néphrectomisé une quantité notable. Ces expériences confirment d'ailleurs les faits cliniques que nous connaissons et les constatations de Claude Bernard sur la fonction de suppléance de l'intestin vis-à-vis de l'urée. Cette fonction de suppléance s'exerce aussi vis-à-vis des médicaments.

Enfin, au cours de nos expériences, en même temps que l'élimination intestinale, il nous a été donné d'étudier, en collaboration avec le Dr Leuret, l'élimination pancréatique, question peu ou pas connue jusqu'à présent. Cette étude fera l'objet d'une publication ultérieure, mais d'ores et déjà nous pouvons affirmer que l'élimination pancréatique est réelle et aussi élective, de même que l'élimination intestinale. C'est ainsi que nous avons pu démontrer expérimentalement l'élimination ou tout au moins la localisation au niveau du pancréas du citrate de fer, du bleu de méthylène, du cacodylate de soude, de l'acétate de plomb.

Nos recherches concernant l'élimination intestinale des médicaments sont résumées dans les tableaux suivants :

Tableau I.

ANIMAL D'EXPÉRIENCE	MÉDICAMENT INJECTÉ	SACRIFICE après l'injection	PROCÉDÉ de DESTRUCTION	DOSE Injectée	POIDS des VISCÈRES		DOSE RETROUVÉE				OBSERVATIONS	
					Gros Intestin	Intestin grêle	Muqueuse Intestin grêle	Contenu Intestin grêle	Muqueuse Gros Intestin	Contenu Gros Intestin		
Chien n° I..	Iodure de potassium	18 ^h	Pr. à la potasse.	1 gr. 50	70 gr.	275 gr.	++	»	+	+	»	
Chien n° II..	Iodure de potassium	6 ^h	Pr. à la potasse.	1 gr.	80 gr.	280 gr.	0 gr. 0014	»	0 gr. 0042	»	»	
Chien n° VI.	Bromure de potass.	24 ^h	Pr. à la potasse.	3 gr.	50 gr.	240 gr.	0 gr. 32	»	0 gr. 15	»	»	
Lapin n° III.	Bromure de potass.	5 ^h	Pr. à la potasse.	3 gr.	»	»	0	»	0	»	»	
Chien n° III.	Citrate de fer . . .	24 ^h	Pr. Geneuil.	1 gr.	70 gr.	400 gr.	0 gr. 05	»	0 gr. 046	»	»	
Chien n° IV.	Citrate de fer. . . .	9 ^h	Pr. Geneuil.	1 gr.	50 gr.	250 gr.	0 gr. 25	»	0 gr. 003	»	»	
Chien n° VIII	Bleu de méthylène.	24 ^h	Macération alcool.	0 gr. 40	»	»	++	++	+	+	++	
Chien n° XV.	Bi-iodure de mercure	48 ^h	Pr. Denigès.	0 gr. 90	60 gr.	270 gr.	traces	traces	traces	traces	traces	
Chien n° XIV	Caéchylate de soude	40 ^h	Pr. Denigès.	2 gr.	70 gr.	340 gr.	0 gr. 45	0 gr. 18	0 gr. 15	0 gr. 035	0 gr. 035	
Chien n° XIII	Acétate de plomb . .	56 ^h	Pr. Geneuil.	1 gr.	70 gr.	330 gr.	traces	traces	traces	traces	traces	
Chien n° XII	S.-N. de bismuth . .	56 ^h	Pr. Geneuil.	2 gr.	60 gr.	330 gr.	0	0	0	0	0	
Chien n° V..	Salicylate de soude.	6 ^h	Macération.	3 gr.	50 gr.	300 gr.	0	»	0	»	»	
Chien n° IX.	Salicylate de soude.	6 ^h	Pr. Barthe.	2 gr. 50	80 gr.	350 gr.	0	»	0	»	»	
Chien n° VII	Electragol.	24 ^h	Pr. Geneuil.	40 cc.	60 gr.	280 gr.	0	0	0	0	0	
Chien n° X.	Protargol.	7 ^h	Pr. Geneuil.	0 gr. 50	70 gr.	275 gr.	0	0	0	0	0	
Lapin n° I..	Atropine	47 ^h	Macération.	0 gr. 008	»	»	+	»	+	»	»	Recherche physiologique sur la pupille du chat.
Lapin n° II..	Esérine	8 ^h	Macération.	0 gr. 02	»	»	—	»	+	+	»	Recherche physiologique sur la pupille du cobaye albinos.

Tableau II.

MÉDICAMENTS qui s'éliminent par l'intestin grêle.	MÉDICAMENTS qui s'éliminent par le gros intestin.	MÉDICAMENTS qui n'ont pu être retrouvés dans l'intestin.
Iodure de potassium. Bromure de potassium. Citrates de fer. Bleu de méthylène. Bi-iodure de mercure. Cacodylate de soude. Acétate de plomb. Atropine.	Iodure de potassium. Bromure de potassium. Citrates de fer. Bleu de méthylène. Bi-iodure de mercure. Cacodylate de soude. Acétate de plomb. Atropine. Esérine.	Sous-nitrate de bismuth. Salicylate de soude. Électrargol. Protargol.

VU, BON A IMPRIMER :

Le Président,

X. ARNOZAN.

VU :

Le Doyen,

Dr C. SIGALAS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Bordeaux, le 23 Juin 1922.

Pour le Recteur de l'Académie,

Le Doyen délégué,

Dr C. SIGALAS.

BIBLIOGRAPHIE

- ALMQVIST. — Pathogénie de la colite mercurielle. (*Hygiea*, mars 1907. — In *Sem. Méd.*, 5 juin 1907, p. 272.)
- ARNOZAN (X.) et J. CARLES. — Précis de thérapeutique (5^e édition, 1921. Paris, G. DOIN).
- BALZER. — Entéro-colite aiguë consécutive à des injections intra-veineuses de cyanure de mercure. (*Soc. de Dermatol. et de Syph.*, mars 1903.)
- BARTHE (L.). — Toxicologie chimique (Paris, VIGOT fr., édit., 1918).
- BERNARD (Claude). — La science expérimentale (6^e édition, Paris, J.-B. BAILLIÈRE, édit., 1917).
- — — Leçons de pathologie expérimentale (Paris, 1871, J.-B. BAILLIÈRE).
- — — Introduction à l'étude de la médecine expérimentale (Paris, J.-B. BAILLIÈRE, 1865).
- — — Leçons sur les effets des substances toxiques et médicamenteuses (Paris, J.-B. BAILLIÈRE, 1857).
- — — Leçons de physiologie opératoire (Paris, J.-B. BAILLIÈRE, 1879).
- BRETON, BRUYANT et MEZIE. — Les substances chimiques solubles peuvent-elles être éliminées par l'intestin ? (*Bull. de la Soc. de Biol.*, Séance du 9 mars 1912.)
- BROUARDEL (G.). — Étude sur l'arsenicisme. (Thèse Paris, 1897.)
- CARLES (J.). — Du rôle des leucocytes dans l'absorption et l'élimination des substances étrangères à l'organisme (Prix Godard). — Paris, VIGOT frères, édit., 1904.
- — — Les abcès de fixation dans le saturnisme. (*Bull. et Mém. de la Soc. de Méd. et Chir. de Bordeaux*, 5 mars 1909. — *Gaz. heb. des Sc. Méd. de Bordeaux*, 20 juin 1909.)

- CARLES (J.), BLANC (H.) et LEURET (Fr.). — Note préliminaire au sujet de l'élimination des médicaments par la muqueuse intestinale. (Réunion biologique de Bordeaux, Séance du 2 mai 1922. — *C.-R. de la Soc. de Biol.*, 17 juin 1922.)
- CARLES (J.), LEURET (Fr.) et BLANC (H.). — Note sur le sort des médicaments injectés dans l'organisme, leur élimination et leur persistance au point d'injection. (Réunion biologique de Bordeaux, Séance du 2 mai 1922. — *C.-R. de la Soc. de Biol.*, 17 juin 1922.)
- CARLES (J.), BLANC (H.) et LEURET (Fr.). — Note complémentaire sur l'élimination des médicaments par la muqueuse intestinale. (Réunion biologique de Bordeaux, Séance du 4 juillet 1922 — *C.-R. de la Soc. de Biol.*, 15 juillet 1922.)
- CARLES (J.), BLANC (H.) et LEURET (Fr.). — Note sur la fonction de suppléance de la muqueuse intestinale dans l'élimination des médicaments. (Réunion biologique de Bordeaux, Séance du 4 juillet 1922. — *C.-R. de la Soc. de Biol.*, 15 juillet 1922.)
- CARLES (J.), LEURET (Fr.) et BLANC (H.). — Note complémentaire sur le sort des médicaments injectés dans l'organisme. (Réunion biologique de Bordeaux, Séance du 4 juil. 1922. *C.-R. de la Soc. de Biol.*, 15 juillet 1922.)
- CAUSSE (H.) et MOREAU (B.). — Précis de matière médicale (Paris, G. DOIN, édit., 1908).
- DENIGÈS. — Chimie analytique (Paris, MALOINE, 5^e édition, 1921).
- Étude critique et expérimentale sur la localisation de l'arsenic. (*Ann. de Chimie et de Physique*, 8^e série, t. v, août 1903.)
- DURANTHON (A.). — Contribution à l'étude de la salicylamide. (Thèse Bordeaux, 1913.)
- FISCHER et HOPPE. — Das verhalten des Ehrlich. Hataschen im menschlichen korper. (*Münch. Méd. Woch.*, 19 juillet 1910.)
- FOCACCI. — Pathogénie des ulcérations intestinales dans les brûlures. (*Clinica Med. Itat.*, 1901.)
- GENNARI (Carlo). — Sulla funzione vicaria del intestino nell'eliminazione del cloruro sodico. (*Clin. Med. Italiana*, 1908, n° 8.)
- GRIGAUT (A.) et Ch. RICHTER fils. — Fonction éliminatrice de l'intestin. Élimination du glucose de l'urée et du chlorure de sodium par la muqueuse gastro-intestinale. (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 27 janvier 1912.)

- GENEUIL. — Application de la magnésie calcinée légère à l'incinération des matières organiques. (Thèse de Pharmacie de Bordeaux, 1904.)
- GILBERT et HERSCHER. — Des lésions intestinales causées par l'élimination des poisons, à propos d'un cas d'intoxication par le sublimé corrosif. (Soc. Anat. de Paris, 29 mars 1901, p. 268.)
- HARNACK. — Ueber die resorption des mangans. (*Arch. für. exp. Path. u. Pharmak.*, 1901.)
- HÉRAIL (J.). — Traité de matière médicale et de Pharmacographie (2^e édit., Paris, J.-B. BAILLIÈRE, 1912).
- HEUBEL. — Path. und. Sympt. der chron. Bleivergiftung. (Berlin, 1871.)
- HUCHARD et FIESSINGER (Ch.). — La thérapeutique en vingt médicaments (Paris, MALOINE, 1918).
- ROBERT. — Arbeiten a. d. Pharmakol. (Int. in Dorpat., 1893-94.)
- LANGER (J.), de Gratz. — Die Ableitung an den Darm im Lichte moderner pathologischer Verstellung. (*Z. f. Exp. Path. und. Thér.*, t. III, f. 3, 13 novembre 1906, p. 691. — In *Bull. de l'Institut Pasteur*, t. v, p. 318.)
- LEWIN. — Traité de toxicologie (traduit et annoté par POUCHET).
- LEPER. — L'élimination calcique intestinale et la coagulation du mucus. (*Bull. de la Soc. de Biol.*, Séance du 18 juillet 1909, p. 173.)
- MAXQUAT (A.). — Traité élémentaire de thérapeutique, de matière médicale et de pharmacologie (Paris, J.-B. BAILLIÈRE, 7^e édition, 1921).
- MARTINET (A.). — Les médicaments usuels (5^e édit., Paris, MALOINE, 1919).
- MATHIEU (L.). — Bilans d'élimination de l'arsenic des arsénobenzènes par les voies intestinale et urinaire. (*C.-R. de la Société de Biol.*, 1922, t. LXXXVI, n^o 17.)
- Bilans d'élimination de l'arsenic des cacodylates par les voies intestinale et urinaire. (*C.-R. de la Soc. de Biol.*, 1922, t. LXXXVII, p. 171.)
- MAUREL. — Note sur la diarrhée produite chez le lapin par l'arséniate de soude donné par différentes voies d'administration. (*Bulletin de la Soc. de Biol.*, 27 novembre 1909, p. 389.)

- MAUREL. — Influence de la voie d'administration sur la production de la diarrhée par la colchisme, chez le lapin. (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 24 décembre 1909, p. 768.)
- Influence de la voie d'administration sur les doses de bi-chlorure de mercure pouvant donner la diarrhée au lapin. (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 9 avril 1910, p. 608.)
- Influence de la voie d'administration sur la production de la diarrhée par le chlorure de Baryum. (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 1^{er} mars 1922, p. 299.)
- MAUREL et ARNAUD. — Rapport sur les doses d'arséniate de soude donnant la diarrhée au lapin et celles qui rendent les urines albumineuses. (*Bull. Soc. de Biol.*, 5 mars 1910, p. 414.)
- — Comparaison des doses de bi-chlorure de mercure pouvant donner la diarrhée au lapin et de celles qui rendent les urines albumineuses. (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 16 avril 1910, p. 675.)
- MEILLÈRE et PETTIT. — Toxicologie : élimination du plomb dans ses rapports avec l'état du rein. (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 19 octobre 1907, p. 332, 2^e semestre.)
- MENDEL, LAFAYETTE (B.) and SICKER (D.-F.). — The excretion of Baryum. (*Am. Journ. Physiology*, 1906, t. XVI, p. 147.)
- MENDEL, LAFAYETTE (B.) and THACHER. — The Paths of excretion for inorganic compounds. (*Am. Journ. Physiology*, 1904, t. XI, p. 5.)
- MAUREL. — Recherches expérimentales sur les leucocytes (Paris, 1898 et 1892, 8^e fascicule).
- OGIER. — Traité de chimie toxicologique (1^{re} édition, p. 395).
- CETTINGER et FIESSINGER. — Intoxication mercurielle mortelle consécutive à des injections d'huile grise. (*Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp.*, Séance du 8 fév. 1907, p. 147.)
- PLANCHON (L.). — Précis de matière médicale (Paris, STORCK, édit., 1904-06).
- POUCHET (G.). — Précis de pharmacologie et de matière médicale (Paris, O. DOIN, 1907).
- Leç. de pharmacodynamie et de matière médicale (1^{re} série et suivantes — Paris, O. DOIN, 1900).
- L'iode et les iodiques (Paris, O. DOIN, 1906).

- RIBADEAU-DUMAS et HARVIER. — Remarques sur la pathogénie des entérites infectieuses. (*Congrès Médical*, 9 déc. 1911).
- RICHAUD (A.). — Précis de thérapeutique et de pharmacologie (3^e édition, Paris, MASSON, 1921).
- RICHET (Ch.) fils. — Étude clinique et expérimentale des entérites. Les entérites par élimination microbienne ou toxique. (Thèse Paris, 1912.)
- RICHET (Ch.) fils et SAINT-GIRONS (Fr.). — Élimination bactérienne par la muqueuse gastro-intestinale dans les septicémies expérimentales. (*Bulletin de la Soc. de Biol.*, Séance du 23 décembre 1911.)
- SIMONOT (E.-L.). — Étude toxicologique de quelques cas d'inondation expérimentale de l'organisme du chien par l'arsenic minéral. (Thèse de Bordeaux, 1912.)
- Contribution à l'étude de l'intoxication expérimentale par l'atoxyl. (Thèse Pharmacie, Bordeaux, 1909.)
- STASSANO. — Sur le rôle des leucocytes dans l'élimination. (*Compte-rendu Acad. des Sciences*, 1901, p. 110.)
- STASSANO et BILLON. — Nouvelles contributions à la physiologie des leucocytes. (*Acad. des Sciences*, 11 août 1902 et *Soc. de Biol.*, juillet 1902.)
- STEINFELD. — Untersuchungen uber die toxischen und therapeutischen wirkung des Bismuths. (*Arch. für exp. Path. méd. Pharmak.*)
- TRÉMOLIÈRES (F.). — L'entéro-colite muco-membraneuse. Étude critique expérimentale et clinique (2^e édition, Paris 1907, BOULANGÉ, édit.).
- VAQUEZ (H.). — Précis de thérapeutique (Paris, J.-B. BAILLIÈRE et fils, 1917).
- VIBERT. — Précis de toxicologie clinique et médico-légale.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS.....	9
INTRODUCTION.....	11
CHAPITRE PREMIER :	
L'élimination intestinale.....	17
CHAPITRE II. — Recherches expérimentales personnelles.	
Introduction.....	39
Iodure de potassium.....	42
Bromure de potassium.....	49
Citrate de fer.....	53
Bleu de méthylène.....	59
Cacodylate de soude.....	62
Bi-iodure de mercure.....	68
Acétate de plomb.....	71
Sous-nitrate de bismuth.....	75
Salicylate de soude.....	79
Electrargol.....	83
Protargol.....	84
Atropine.....	86
Esérine.....	89
CHAPITRE III.	
L'élimination de suppléance de l'intestin.....	91
CHAPITRE IV.	
Conclusions générales.....	99
BIBLIOGRAPHIE.....	105

